

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный медицинский университет»

В.И. Ищенко

**ПРОМЫШЛЕННАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

(2-е издание)

Библиотека ВГМУ



Витебск 2012

315.012/.014(246)

И 98

306649

ДЕТСКИЙ ГОС. УНИВЕРСИТЕТ
ИЗДАТЕЛЬСКО-ПОЛИГРАФСКИЙ ЦЕНТР
БИБЛИОТЕКА

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	5
Часть первая	
Введение	
Глава 1.1. Фармацевтическая технология как наука. Основные понятия фармацевтической технологии.....	6
Глава 1.2. Краткий очерк развития промышленного производства лекарственных средств	16
Глава 1.3. Основные сведения о правилах GMP.....	21
Глава 1.4. Общие понятия о машинах и аппаратах.....	37
Глава 1.5. Биофармация - медико-биологическая и технологическая основа разработки и производства лекарственных средств.....	45
Часть вторая.	
Основные процессы и аппараты фармацевтической технологии	
Глава 2.1. Измельчение твердых тел, классификация и смешивание порошков.....	54
Глава 2.2. Гидромеханические процессы. Основы гидравлики.....	79
Глава 2.3. Энергия в производственных процессах.....	86
Глава 2.4. Нагревание.....	93
Глава 2.5. Общие понятия о процессах выпаривания и сушки.....	103
Глава 2.6. Теория извлечения	118
Часть третья.	
Технология лекарственных средств	
Глава 3.1. Производство порошков и сборов.....	130
Глава 3.2. Таблетки. Характеристика таблеток. Оценка качества.....	139
Глава 3.3. Характеристика таблеточных машин. Вспомогательные вещества таблеток.....	158
Глава 3.4. Теоретические основы таблетирования.....	169
Глава 3.5. Производство таблеток по стадиям таблеточного производства.....	176
Глава 3.6. Покрывание таблеток оболочками. Драже, спансулы, гранулы.....	194
Глава 3.7. Инъекционные растворы в ампулах. Асептические условия изготовления	206
Глава 3.8. Ампульное стекло. Производство ампул и подготовка к наполнению.....	215
Глава 3.9. Мойка ампул.....	233
Глава 3.10. Приготовление растворов. Наполнение, запайка.....	248
Глава 3.11. Стерилизация. Контроль чистоты растворов.....	261
Глава 3.12. Особенности приготовления растворов	

для инъекций.....	272
Глава 3.13. Глазные лекарственные формы.....	282
Глава 3.14. Производство эмульсий и суспензий.....	288
Глава 3.15. Заводское производство мазей.....	304
Глава 3.16. Производство суппозиторий и медицинских карандашей.....	321
Глава 3.17. Пластыри.....	336
Глава 3.18. Растворы.....	345
Глава 3.19. Производство медицинских спиртов и масел.....	357
Глава 3.20. Капсулы.....	366
Глава 3.21. Ароматные воды. Сиропы.....	379
Глава 3.22. Аэрозольные лекарства, их особенности и перспективы.....	399
Глава 3.23. Настойки.....	411
Глава 3.24. Экстракты.....	423
Глава 3.25. Густые и сухие экстракты.....	434
Глава 3.26. Препараты биогенных стимуляторов. Производство пре- паратов из свежих растений.....	451
Глава 3.27. Новогаленовые препараты.....	458
Глава 3.28. Органопрепараты.....	474
Глава 3.29. Новые лекарственные формы.....	485
Глава 3.30. Получение лекарственных средств методом биотехнологии (биохимического синтеза).....	496
Часть четвертая	
Тесты	502
Часть пятая	
Ситуационные задачи.....	555
Литература.....	563

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармацевтическая технология является стержневой дисциплиной среди профильных фармацевтических дисциплин. Она изучает процессы и аппараты фармацевтической технологии, теоретические основы и методы производства лекарственных средств, а также перспективы создания и производства новых лекарственных форм.

В целом фармацевтическая технология состоит из двух составных частей, имеющих общую теоретическую базу – аптечной и промышленной технологии лекарственных средств.

В настоящем учебнике представлен материал по промышленному производству лекарственных средств.

В основу изложения учебного материала положены теоретические положения биофармации, белорусские и международные правила промышленного производства лекарственных средств GMP.

Фармацевтическая технология определяет содержание практической деятельности провизора-технолога аптеки и инженера-технолога фармацевтической фабрики.

Учебник по промышленной технологии лекарственных средств состоит из пяти взаимосвязанных частей. В первой части изложены основные сведения о фармацевтической технологии как науке, о правилах качественного изготовления лекарственных средств GMP и теоретических основах биофармации. Во второй части описаны основные процессы и аппараты фармацевтической технологии. В третьей части изложены способы производства лекарственных средств с технологическими схемами и описанием оборудования.

В четвертой и пятой части учебника приведены ситуационные задачи и обучающие тесты, которые обеспечивают обратную связь обучаемому с теоретическим и практическим материалом учебника и способствуют более глубокому овладению предметом фармацевтическая технология.

В учебнике нашли отражение современные достижения фармации по производству лекарственных средств не только I поколения, но и пролонгированного и направленного действия (II и III поколения). Определенное место в учебнике отведено производству лекарственных средств методом биотехнологии.

Настоящий учебник подготовлен к изданию впервые. Все критические замечания и предложения от читателей автор примет с благодарностью.

Часть первая **ВВЕДЕНИЕ**

Глава 1.1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ КАК НАУКА. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Любая технология - это совокупность приемов и способов получения, обработки или переработки сырья, материалов и изделий с целью получения готовой продукции.

Фармацевтическая технология - это наука о методах и способах изготовления (получения) лекарственных средств.

Лекарственное средство (ЛС) представляет собой вещество или сочетание нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающее специфической фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний людей, предотвращения беременности, реабилитации больных или для изменения состояния и функций организма путем внутреннего и внешнего применения.

Лекарственное средство представляет собой обобщенное понятие. Для более подробной характеристики ЛС по составу, видам и формам используют следующие понятия.

Лекарственный препарат, лекарство - дозированное лекарственное средство, готовое к применению.

Лекарственное вещество - это лекарственное фармакологическое средство, представляющее собой индивидуальное соединение (субстанцию) природного, химического или биологического происхождения. По силе фармакологического действия и величине разовых и суточных доз лекарственные вещества подразделяются на ядовитые (список А), сильнодействующие (список Б) и обычного списка.

Вспомогательное вещество - это разрешенное к медицинскому применению фармакологически индифферентное соединение, предназначенное для изготовления тех или иных лекарственных форм. Вспомогательные вещества являются веществами природного, синтетического или полусинтетического происхождения. По функциональному признаку вспомогательные вещества подразделяются на формообразующие, разбавители или наполнители, растворители, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, корригенты, пролонгаторы, пленкообразователи и др.

Лекарственные и вспомогательные вещества по агрегатному состоянию подразделяются на твердые, мягкие, жидкие и газообразные.

Лекарственная форма - это действующее вещество, совокупность нескольких действующих веществ или чаще всего совокупность действующих и вспомогательных веществ, в состоянии, удобном для применения. Лекарственная форма - это противоречивое диалектическое единство лекарственных и вспомогательных веществ.

Фармацевтическая промышленность производит твердые, мягкие, жидкие, газообразные лекарственные формы, в частности, аэрозоли, гранулы, инъекционные лекарственные формы, капли, капсулы, пластыри, пленки, мази, настойки, порошки, растворы, сборы, сиропы, суппозитории, суспензии, соки, таблетки, экстракты, эмульсии и др.

Особенности заводского производства лекарственных средств

Производство лекарственных средств переносится в заводские условия при следующих факторах:

1. Массовом потреблении лекарственных препаратов, при котором возможно широкое внедрение комплексной механизации и автоматизации, обеспечивающих наиболее высокое качество лекарственных средств.

2. Достаточной во времени (не менее 3 лет) устойчивости приготовленного лекарственного средства. Сохранность необходима, так как путь ЛС от предприятия-изготовителя к больному весьма длителен и включает два промежуточных звена: склад и аптеку, определенное время уходит на транспортировку лекарств. И наконец, ЛС должно хорошо сохраняться в больничных или домашних условиях. Как правило, необходимые условия хранения не всегда соблюдаются.

3. Возможности его надежной стандартизации. Стандартизация - одно из основных условий, без нее нет ЛС, невозможно правильно использовать машинную технику. Надежная стандартизация может быть осуществлена только при наличии современных точных и надежных методов анализа.

Задачи фармацевтической технологии:

1. Развитие биофармацевтических исследований как теоретической базы фармацевтической технологии.
2. Совершенствование существующих способов изготовления ЛС.
3. Разработка новых методов и способов производства ЛС.
4. Изыскание и использование новых вспомогательных веществ.

5. Создание новых лекарственных форм пролонгированного и направленного действия.

Заводское производство ЛС базируется на тех же теоретических принципах, что и аптечная технология. Следует различать две категории предприятий, выпускающих готовые лекарственные средства: химико-фармацевтические заводы и галеново-фармацевтические фабрики (лаборатории). Они отличаются как по мощности производства, номенклатуре производства так и по степени механизации. Однако и те и другие построены по цеховому принципу. На фармацевтических заводах, если они не узко специализированы, как правило, имеется 4 цеха: 1) галеновый, 2) таблеточный, 3) ампульный и 4) фасовочный.

В галеново-фармацевтических фабриках имеются следующие цеха:

1) тинктурно-экстракционный, 2) мазевой, 3) таблеточный, 4) фасовочный. Ампульные цеха есть только на крупных фабриках.

В галеновом или тинктурно-экстракционном цехе сосредоточено производство галеновых и новогаленовых препаратов, например: настоек, экстрактов, препаратов биогенных стимуляторов и т.д.

В этом цехе имеется следующая аппаратура: мацерационные баки, перколяторы и батареи перколяторов, выпарные чаши, установки для отгонки спирта, фильтрования, центрифугирования, вакуумной сушки веществ и т.д.

В таблеточном цехе сосредоточено производство таблеток. Таблеточный цех оборудован аппаратами для просеивания и смешения порошков, для получения и сушки гранулята и машинами для прессования таблеток.

В ампульном цехе производятся стерильные лекарственные формы в герметически запаянных стеклянных сосудах. Ампульный цех разделяется на ряд помещений, в которых изготавливаются ампулы, готовятся растворы, заполняются ампулы раствором, автоматически запаиваются, стерилизуются, бракеруются и этикетируются. В ампульном цехе размещаются полуавтоматы типа Амбег для производства ампул, специальные котлы для растворения веществ и приготовления растворов, их тщательной фильтрации, установки для вакуумного и шприцевого наполнения ампул, машины для запайки ампул, мощные автоклавы и т.д.

В мазевом цехе производится изготовление мазей. Аппаратура здесь не сложна. Это котлы для сплавления мазевых основ, установки для гомогенизации и диспергирования мазей.

В фасовочном цехе осуществляется фасовка всей продукции, вырабатываемой предприятием, например, таблеток, ампул, мазей и т.д.

Кроме этих основных цехов предприятия есть еще так называемые подсобные цеха и отделения.

К ним относятся котельная, ремонтная мастерская, картонажный цех, заводской транспорт, складское хозяйство и т.д. Все эти подсобные цеха и отделения обслуживают и обеспечивают нормальную работу основных цехов.

На каждом фармацевтическом заводе имеется отдел технического контроля (ОТК) или отдел контроля качества (ОКК) и экспериментальная лаборатория. Основной задачей отдела технического контроля является контроль за соблюдением регламента производства, проверка качества готовой продукции и санкционирование ее выпуска. Экспериментальная лаборатория проводит исследования и работы, направленные на совершенствование процесса производства, удешевление продукции и повышение его качества.

Правильная организация производства требует определенного размещения имеющихся машин и аппаратов.

При цеховом производстве все однородное оборудование располагается в одном помещении, например, все дробильные машины в одном помещении, выпарные аппараты в другом помещении и т.д. При правильно размещенном оборудовании полупродукт движется в процессе производства в одном направлении без встречных потоков.

Общие технологические понятия

Технологическим процессом называется часть производственного процесса, содержащая целенаправленные действия по изменению или определению предмета труда.

Другими словами, технологическим процессом называется совокупность отдельных операций (действий), необходимых для достижения конечной цели. Например, процесс получения таблеток состоит из следующих стадий: подготовки, гранулирования, таблетирования, упаковки и маркировки.

В зависимости от закономерностей, характеризующих природу и течение того или иного процесса, индивидуальные процессы фармацевтической технологии могут быть разделены на шесть групп.

1. Механические процессы. Имеют место при переработке твердых материалов. Подчиняются законам физики и механики твердого тела. К ним относятся перемещение материалов, измельчение, классификация, смешивание, дозирование, прессование и др.

2. Гидромеханические процессы. Имеют место при переработке жидкостей, газов, суспензий, эмульсий и подчиняются законам механики жидких тел или гидродинамики. Сюда относятся перемешивание жидкостей, разделение жидких и твердых фаз, очистка воздуха и газов от пыли и микроорганизмов и др.

3. Тепловые процессы. Связаны с явлением теплообмена, т.е. перехода тепла от одного тела к другому. К тепловым процессам относятся нагревание, охлаждение, процессы, протекающие с изменением агрегатного состояния - испарение, конденсация, плавление и др.

4. Массообменные процессы. Характеризуются переносом одного или нескольких компонентов смеси из одной фазы в другую через поверхность раздела фаз путем диффузии. Поэтому эти процессы также называют диффузионными. Они включают в себя растворение, экстракцию, ректификацию, сушку, перегонку, адсорбцию, абсорбцию и др.

5. Химические процессы. В их основе лежит превращение веществ и изменение химических свойств, вследствие изменения строения или образования новых соединений.

6. Биотехнологические процессы связаны с использованием биологических процессов и биологических систем (микроорганизмов или клеточных структур растений и животных) для производства лекарственных, профилактических и диагностических средств.

В фармацевтическом производстве технологические процессы могут содержать в себе несколько индивидуальных процессов. Такие технологические процессы можно назвать сложными. Например, гранулирование в производстве таблеток включает в себя механические, гидромеханические, тепловые и массообменные процессы (смешивание ингредиентов, приготовление растворов связывающих веществ, гранулирование, сушка гранул).

С другой стороны, в фармацевтической технологии есть процессы, которые представляют совокупность индивидуальных процессов. Например, стерилизация как технологический процесс уничтожения или удаления из объекта микроорганизмов на любой стадии развития и формы существования является совокупностью тепловых, гидромеханических физических и химических процессов (термическая стерилизация, мембранная фильтрация, радиационная и химическая стерилизация).

Различают технологические процессы периодические, непрерывные и смешанные.

Периодический процесс осуществляется в аппаратах периодического действия. Он характеризуется тем, что в аппарат загружают исходное сырье и через определенный промежуток времени в результате выполненной работы получают готовый продукт. Работу временно прекращают, выгружают готовый продукт и затем снова загружают аппарат. Производственный цикл повторяется снова.

Непрерывный процесс характерен тем, что в аппарат с одной стороны непрерывно загружают сырье, а с другой все время выгружают готовую продукцию. Весь процесс протекает непрерывно. Примером не-

прерывного процесса может служить процесс сушки экстрактов в вакуум-вальцовых сушилках.

Комбинированный процесс представляет собой такой прерывный процесс, который при определенных условиях переходит в непрерывный. Например, в настоящее время при изготовлении таблеток процессы смешивания порошков и высушивания одной порции гранулята протекают с перерывами, а прессование таблеток происходит непрерывно. Таким образом, процесс изготовления таблеток относится к комбинированному процессу.

Во всех случаях, где это возможно, нужно применять непрерывный процесс, потому что при этом методе:

1. Легко добиться полной автоматизации производства, что повысит производительность труда и снизит себестоимость готовой продукции.

2. Улучшается качество готовой продукции.

3. Производство располагается более компактно, т. е. все машины и аппараты занимают меньше места.

Каждый технологический процесс заканчивается получением готового продукта. Готовыми продуктами, применяемыми в фармации, являются готовые лекарственные средства.

Для получения готового продукта необходимо сырье. Под сырьем понимают все исходные материалы, необходимые для получения того или иного продукта. Исходные материалы, входящие полностью или частично в готовый продукт, часто называют ингредиентами (от лат. *ingredientis* – входящий).

Сырье, как правило, проходит несколько стадий переработки. В таком случае продукт, получаемый на промежуточной стадии, называется полупродуктом или полуфабрикатом. В некоторых случаях полуфабрикаты могут рассматриваться как готовые продукты.

Например, на фармацевтическом предприятии для процесса извлечения проводится измельчение сырья. Для предприятия это полупродукт. Если его отпустить аптеке, то он превращается в готовый продукт.

При изготовлении готовой продукции могут получаться отходы и отбросы производства.

Отходы производства – это материалы или продукты, которые образуются при производстве основного продукта.

Отходы большей частью можно утилизировать. Например, при получении настойки валерианы отходом производства является истощенный корень валерианы. Он содержит в себе некоторое количество спирта, которое можно регенерировать. Полученный остаток после регенерации спирта называется уже отбросом. Его нельзя больше утилизировать.

Каждое предприятие должно стремиться к снижению отходов и отбросов, тогда оно будет более рентабельным.

Иногда в процессе производства получаются продукты, которые можно использовать как готовые при других процессах производства. Такие продукты называются побочными продуктами.

В результате неправильно проведенного технологического процесса получается нестандартная продукция, называемая браком.

Следует различать брак исправимый от неисправимого или окончательного.

Исправимый брак – это такой, когда при дополнительных операциях с нестандартным продуктом, его можно довести до стандартных норм. Окончательный брак нельзя исправить. Например, при получении настойки красавки оказалось, что содержание алкалоидов в ней не 0,03% как требует ГФ, а 0,02%. Это нестандартная продукция или брак. Если приготовить еще порцию настойки красавки с содержанием алкалоидов выше 0,03% и смешать две вместе – то получим стандартный готовый продукт, удовлетворяющий требованиям ГФ.

Примером неисправимого брака может быть подгоревший в процессе производства экстракт, в котором термолabile вещества разрушились.

Материальный баланс

М. В. Ломоносовым был сформулирован закон сохранения вещества и энергии: « все перемены, в натуре случающиеся, такого суть состояния, что, сколько чего у одного тела отнимается, столько присовокупится к другому, так ежели, где убудет несколько материи, то умножится в другом месте».

По этому закону материя не создается и не исчезает, а переходит из одного состояния в другое.

Следовательно, и в производстве любого продукта масса исходных веществ должна быть равна массе готового продукта.

В практической работе, как правило, масса готовых продуктов всегда меньше, чем исходных. Это связано с тем, что образуются побочные продукты, отбросы, часть материалов теряется при фильтровании, проливается, испаряется, распыляется и т. д.

Исходя из закона сохранения вещества, можно составить материальный баланс.

Материальный баланс представляет собой соотношение между массой исходных материалов, массой полученного продукта, материальных потерь и выражается следующим равенством:

$$\sum G_H = \sum G_K + \sum G_{II} \quad (1.1)$$

где G_H – масса исходных материалов, кг;

G_K – масса готового продукта, кг;

G_{II} – масса материальных потерь, кг.

Это равенство называется уравнением материального баланса.

Материальный баланс имеет большое значение при производстве лекарственных средств. Его составление дает возможность правильно вести борьбу за экономию в расходовании средств производства, за их рациональное использование. Материальный баланс дает возможность снизить себестоимость готовой продукции. Он является также важнейшей частью планирования новых производственных предприятий.

Материальный баланс может составляться в сокращенном или развернутом виде. Например, когда учитывают только исходные материалы и готовую продукцию – это будет сокращенный материальный баланс. Если его составляют на каждую операцию и стадию производства – это будет развернутый материальный баланс.

Форма записи может быть различна.

1. В форме алгебраического уравнения.
2. В форме таблиц прихода и расхода.
3. В форме диаграммы.

Уравнение материального баланса дает возможность получить некоторые важные характеристики процесса: а именно – выход, технологическая трата, расходный коэффициент.

Выходом η называется отношение массы готовой продукции к массе исходных веществ в процентах.

$$\eta = \frac{\sum G_K}{\sum G_H} \cdot 100 \% \quad (1.2)$$

η – всегда меньше 100 %.

Технологической тратой ϵ называется отношение материальных потерь к массе исходных материалов в процентах:

$$\epsilon = \frac{\sum G_{II}}{\sum G_H} \cdot 100 \% \quad (1.3)$$

Расходным коэффициентом K называется отношение массы исходных веществ к массе готовой продукции.

$$K = \frac{\sum G_H}{\sum G_K} \quad (1.4)$$

K всегда больше 1.

Исходя из расходного коэффициента, можно рассчитать расходные нормы на производство любого количества лекарственных средств.

Энергетический баланс. Тепловой баланс

Переработка материалов в технологических процессах связана с затратой энергии (тепловой, электрической, механической). Для определения расхода энергии составляют энергетические балансы. Они основаны на законе сохранения энергии, согласно которому, количество энергии, введенное в процесс, должно быть равно количеству энергии, полученной в результате проведения процесса, иными словами в любом процессе приход энергии равен расходу.

Такое равенство соблюдается и практически, если учесть все потери энергии, которые неизбежны в любом производственном процессе.

Обозначим:

Q_1 – количество тепла, введенного в процесс извне, Дж;

Q_2 – количество тепла, введенное в процесс с материалами в виде физического тепла, Дж;

Q_3 – количество тепла, выделившегося в результате проведения процесса, Дж;

Q_4 – количество тепла, выделившегося из процесса, вместе с материалами в виде физического тепла, Дж;

Q_5 – количество тепла, теряемого в окружающую среду, Дж.

Тогда уравнение теплового баланса будет иметь следующий вид:

$$Q_1 + Q_2 = Q_3 + Q_4 + Q_5 \quad (1.5)$$

Из этого уравнения можно определить любую из пяти величин, если известны остальные четыре. При проектировании предприятия обычно приходится определять из уравнения теплового баланса количество тепла, которое необходимо подводить извне, а при обследовании действующих предприятий – потери тепла в окружающую среду.

Технико-экономический баланс

Учет расхода материалов, энергии, количества человеко-часов на единицу продукции (оплата труда) составляют технико-экономический баланс. Его итогом является себестоимость продукции, выраженная в рублях.

Регламент производства

Существует пять видов регламентов:

1. Лабораторный.
2. Опытно–промышленный (ОПР).
3. Пусковой.
4. Промышленный.
5. Типовой промышленный.

Получение любого препарата или лекарственного средства проводится в определенной последовательности и по определенным правилам. Вначале экспериментальная лаборатория устанавливает наиболее выгодные условия производства препарата. Эти условия разрабатываются в стеклянной посуде. Затем процесс повторяется на малогабаритных машинах. После осуществления этого процесса производится опытный процесс в заводских условиях (ОПР). На основании полученных данных составляется пусковой, промышленный и в отдельных случаях типовой промышленный регламент.

Регламент состоит из следующих разделов:

1. Характеристика конечной продукции производства.
2. Химическая схема производства.
3. Технологическая схема производства.
4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования.
5. Характеристика сырья, материалов, полупродуктов.
6. Изложение технологического процесса.
7. Материальный баланс.
8. Переработка и обезвреживание отходов производства.
9. Контроль производства и управление технологическим процессом.
10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария.
11. Охрана окружающей среды.
12. Перечень производственных инструкций.
13. Техничко-экономические нормативы.
14. Информационные материалы.

Глава 1.2

КРАТКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Промышленное производство лекарственных средств зародилось в аптеках и "зеленых" лавках. Первые известия об аптеках в Республике Беларусь относятся к XIV веку. В 1561 г. была открыта аптека в г. Пинске и в 1566 г. в г. Бресте.

Основной задачей аптеки является оказание быстрой, высококачественной и безотказной лекарственной помощи населению. Поэтому аптека стремится предусмотреть количество и характер ожидаемых рецептов, производит полуфабрикаты и некоторые лекарственные средства в запас.

Аптека стремится ускорить отпуск лекарственных препаратов путем повышения производительности труда технолога, внедрения НОТ, за счет рационализации рабочего места, усовершенствования процесса изготовления лекарств и т.д.

Эти меры, хотя и играют значительную роль в улучшении лекарственной помощи, однако не являются решающими.

Главным условием, обеспечивающим ускорение отпуска лекарств и повышение производительности труда аптечных работников, является серийное или массовое производство лекарственных средств.

Серийное и массовое производство лекарственных средств возможно при условии применения различных машин и механизмов, то есть на фармацевтических предприятиях: фабриках или заводах.

При аптеках имелись лаборатории. В этих лабораториях изготовляли в запас некоторые лекарственные средства, как, например, мази, сиропы, пластыри и др. Наблюдение за работой аптек и лабораторий было возложено на Аптекарский приказ, основанный в России во второй половине XVI века. В аптеках и лабораториях имели право работать только специалисты, сдавшие экзамен в Аптекарском приказе. Поэтому качество лекарств, изготовленных в аптеках, было выше, чем в "зеленых" лавках. В связи с этим Петр I в 1701 г. издал указ или "Аптечную привилегию", которая гласила, что запрещается приготавливать лекарства вне аптеки. "Зеленые" лавки запрещались.

Этот указ способствовал некоторому улучшению качества лекарств и оказанию более квалифицированной лекарственной помощи. Однако он явился в последствии тормозом массового промышленного изготовления лекарственных средств. Аптечная привилегия поощряла мелкие предприятия, а крупные, заводского типа, запрещались.

Между тем, возникновение капиталистических производственных отношений, рост городов, развитие промышленности требовало увеличения производства лекарственных средств.

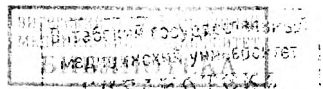
Аптеки уже были не в силах удовлетворить нарастающий спрос на медикаменты, поэтому правительство разрешило ввоз из-за границы ряда лекарственных средств, от перепродажи которых аптекари извлекали немалые прибыли. Учтя это положение, некоторые предприниматели в обход закона и аптечных привилегий, покупали за городом маленькие аптеки и строили при них крупные лаборатории или маленькие заводы, обороты которых в сотни раз превосходили обороты самой аптеки. Однако и таких заводов было мало и недостаток в медикаментах все время увеличивался.

В связи с этим 11 мая 1898 г. был издан царский указ, по которому было разрешено производство сложных фармацевтических препаратов в особо устроенных фабриках, лабораториях и отделениях химических заводов, при условии, чтобы управляющими этих заводов были магистры фармации или химики с высшим образованием. В связи с недостатком машин, Россия до 1914 г. ввозила 65 % медикаментов из-за границы, в основном, из Германии. Из России вывозилось сырье, ввозилось обратно в виде настоек, экстрактов и т.п. Такое состояние лекарственного обеспечения привело к тому, что Россия попала в тяжелое положение во время первой мировой войны. Оно вызвало настоящий лекарственный голод и послужило толчком к развитию фармацевтической промышленности. После Октябрьской революции в 1918-1919 годах была проведена национализация фармацевтических предприятий, фактически вновь начала создаваться химико-фармацевтическая промышленность.

Фармацевтические предприятия в то время производили, главным образом, галеновые препараты преимущественно из растительного сырья. В огромных количествах вырабатывались настойки валерианы и подсолнечника, экстракт белены и т.п. Фармзавод № 8 выпускал нафтализол – дезинфекционное средство, крайне необходимое при эпидемии сыпного тифа. Гражданская война и экономическая разруха привели к значительному упадку производства фармацевтической продукции. Выпуск продукции в 1920 г. составил примерно 50 % по сравнению с 1916 г.

С установлением новой экономической политики фармацевтические заводы были переведены на хозрасчет и разделены на 3 категории: союзного, республиканского и местного значения.

С 1923 г. начинается рост фармацевтической промышленности. Всего в 1940 г. в СССР без прибалтийских республик функционировало 147 галеново-фармацевтических предприятий и лабораторий.



2388324

306649

Вероломное нападение фашистской Германии на СССР прервало мирное развитие народного хозяйства. К 1943 г. количество галеново-фармацевтических предприятий при аптечных управлениях сократилось до 98. Выпуск препаратов сократился до 28 % довоенного уровня, а потребность резко возросла. Все это создавало большие трудности в обеспечении фронта и тыла лекарственными средствами.

Народный комиссариат здравоохранения СССР поставил задачу создать новые галеново-фармацевтические предприятия. Несмотря на ущерб, нанесенный фашистскими захватчиками, к 1.01.1945 г. функционировало 149 предприятий против 147 на 1.01.1941 г. и выпуск ими продукции сильно увеличился.

После победы в Великой Отечественной войне промышленное производство лекарственных средств развивается более быстрыми темпами.

В СССР в 1967 г. фармацевтические заводы были переданы в ведение вновь созданного Министерства медицинской промышленности. Вместе с заводами, в подчинение ММП были переданы практически все НИИ, за исключением Всесоюзного научно-исследовательского института фармации.

Перед распадом Союза работало примерно 200 предприятий фармацевтической промышленности, которые обеспечивали СССР лекарственными средствами на 40 %. Такое же количество закупалось по импорту, 20 % лекарств изготавливалось в аптеках.

История развития фармацевтической промышленности в Республике Беларусь

В 1892 г. в г. Витебске открыта купеческая фабрика аптечных изделий (первая в России). На фабрике в основном изготавливалась очковая оптика. В 1913 г. на ней работало 125 чел. В 1941 г. эта фабрика эвакуирована в г. Суксун Пермской обл. После войны на площадях фабрики аптечных изделий открыт Витебский завод электроприборов.

В 1908 г. в пос. Выдрица под Оршей был открыт завод по приговлению активированного угля.

В 1929 г. в г. Минске открыт завод «Белмедпрепаратъ». В 1961 г. на этом заводе организовано производство эндокринных препаратов. В 1965 г. открыт Борисовский завод медицинских препаратов.

В 1992 г. создан Комитет по фармацевтической и микробиологической промышленности «Белбиофарм». Его первым руководителем был Казакевич И.Я. Этим Комитетом была разработана программа развития

фармацевтической промышленности, утвержденная Советом Министров Республики Беларусь 15 ноября 1993 г. №782.

В 1996 г. Указом Президента Республики Беларусь N 425 «Белбиофарм» преобразован в Белорусский государственный концерн по производству и реализации фармацевтической и микробиологической продукции «Белбиофарм».

Концерном «Белбиофарм» создана вторая программа развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 1997-2000 г.г., одобренная Постановлением Совета Министров РБ от 30 мая 1997 г. N 624. В 1999 г. Советом Министров РБ Постановлением № 421 от 25 марта 1999 г. одобрена третья программа развития фармацевтической промышленности на 1999-2005 гг.

Программой предусмотрено:

1) Освоение известных технологий и наращивание объемов производства.

2) Расширение номенклатуры лекарственных средств, в том числе жизненно-важных лекарств.

Список ВОЗ жизненно-необходимых лекарств включает 784 лекарственных средства, 149 – иммуно-биологических и 479 диагностических. В Белоруссии ассортимент лекарственных средств возрастет с 362 наименований в 1998 г. до 475 в 2005 году, т.е. ежегодно будет организовано производство 10-28 новых эффективных лекарственных средств.

3) Создание оригинальных отечественных препаратов, внедрение правил GMP, техническое перевооружение заводов.

В г. Борисове совместно с ФРГ организовано предприятие «Фребор». Освоено производство окисленной целюлозы, поликапрана, лекарственной пленки с линкомицином, кардиотропного препарата нитрамил, препарата для лечения гнойно-септических процессов феранцел, препарата антимикробного и иммуностимулирующего действия оксиселаним и др. В 1999-2005 г. на Борисовском заводе медицинских препаратов будет развернуто производство более 25 новых лекарственных средств.

ОАО «Белмедпрепараты» провело техническое перевооружение производства инсулина и других стерильных лекарственных средств совместно с фирмой «Италком», Италия. В соответствии с программой на ОАО «Белмедпрепараты» предполагается строительство опытно-нарабаточного корпуса, вспомогательной производственной базы (картонажного производства, упаковочных материалов и др.), техническое перевооружение ампульного производства, производства кровезаменителей, производства детских лекарственных форм (сиропа, сухие суспензии), производства суппозиторий, настоек и экстрактов, ветеринарных препаратов, косметических средств, витаминов. Планируется организо-

вать выпуск не менее 50 новых препаратов. На АО «Белмедпрепараты» предполагается организовать производство противоспицевого препарата - дидезоксицитидина, противомозгового - биополиена, противотуберкулезного антибиотика - глурифора, онкологического препарата - циклофосфана, противогерпетических препаратов циклоцитидинмонофосфата, бутаминофена и др.

На Мозырском заводе кормовых дрожжей освоен выпуск алюминиевых колпачков, освоена также технология получения этилового спирта медицинского назначения. Программой предусмотрена организация производства фитохимических лекарственных средств.

Новополоцкий завод белково-витаминных концентратов освоил производство рибонуклеиновой кислоты и нуклеотидов. На их основе будет организовано производство субстанций для получения рибоксина, АТФ, АМФ, тиогуанина, цитарабина, нуклеината натрия.

Бобруйский гидролизный завод освоил производство спирта ректификации из сырья, производство биологически активных веществ на основе женьшеня. На этом заводе будет организовано производство этанолсодержащих дезинфектантов и антисептиков.

Минское предприятие «Диалек» планирует до 2005 года организовать выпуск 50 лекарственных средств и в 3 раза увеличить объем производства.

На заводе «Изотрон» будет освоено производство пероксида водорода.

Несвижский завод медицинских препаратов произведет модернизацию производства и расширит ассортимент инфузионных растворов.

Разработана Государственная научно-техническая программа «Создать новые эффективные лекарственные препараты». Этой программой предусмотрено: создание препаратов на основе модифицированных полисахаридов пролонгированного антимикробного, противоопухолевого, антиаритмического и др. действия, рассасывающегося хирургического шовного материала, энтеросорбентов на основе модифицированной целлюлозы, витаминов, ферментов, аминокислот, препаратов биогенных стимуляторов, сердечных гликозидов, белорусского женьшеня, новых кровеостанавливающих, липосом рифампицина, тримезона (иммуностимулятор) и др.

Расширяют номенклатуру и объемы производства предприятия негосударственной формы собственности, в частности: ЗАО «Фарматех», ЗАО «Аркуб Метро», ЗАО «Малкут» («Вибурум»), ООО «Медэкстракт», ООО «Фармтехнология», ООО Медэко» и др.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ПРАВИЛАХ GMP

На современном этапе развития производства лекарственных средств возникает необходимость управления качеством продукции с помощью широкой системы технологических, организационных, кадровых и других мероприятий. С учетом этого в Республике Беларусь, как и во многих других странах введены официальные требования к организации контроля производства лекарственных средств, направленные на предупреждение возможных ошибок и отклонений, которые могут привести к производству некачественной продукции. Такие требования получили название "Good Manufacturing Practices (GMP)" – "Надлежащие (хорошие) правила производства".

GMP – это единая система требований по организации производства и контролю качества лекарственных средств от начала переработки сырья до производства готовых продуктов, включая общие требования к помещениям, оборудованию и персоналу.

Правила GMP являются общим руководством по организации, правильному ведению и контрольным испытаниям производственного процесса.

Впервые требования GMP были приняты в США в 1963 г., затем в Канаде в 1966 г., Италии – в 1970 г., Великобритании, Австралии – в 1971 г. и других странах.

Установление единых стандартов качества лекарственных средств во всем мире стало особенно необходимым с расширением международных торговых связей. В связи с этим в 1969 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) составила аналогичные правила, к которым присоединилось более 90 стран. Они периодически пересматриваются с учетом современных требований. Правила GMP ВОЗ составляют один из элементов «Системы удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле», которая рекомендована всем странам – членам ВОЗ. Участие в «Системе...» может быть двух видов: в полном объеме и только как получателя удостоверений (сертификатов) качества импортируемых лекарственных средств. Для полного участия необходимо наличие в стране трех условий: системы регистрации лекарственных средств, аппарата государственного инспектирования фармацевтических предприятий и соответствия фармацевтического производства правилам GMP ВОЗ.

Кроме национальных и международных правил GMP существуют региональные правила: правила GMP стран европейского экономическо-

го сообщества (GMP EC) и правила GMP стран – участниц «Соглашения по фармацевтическому контролю» («Pharmaceutical Inspection Convention») – GMP PIC.

GMP PIC объединяет Австрию, Великобританию, Венгрию, Данию, Исландию, Лихтенштейн, Норвегию, Португалию, Румынию, Швецию, Швейцарию, ФРГ, Финляндию. В рамках «Соглашения...» между странами – членами GMP PIC осуществляется взаимный контроль производства лекарственных средств и оказывается содействие свободной торговле ими. GMP PIC представляет инспекционные данные о фармацевтических компаниях и другую информацию, регулярно проводит собрания и семинары контролеров – инспекторов для гарантии выполнения требований GMP PIC странами – участницами.

Национальные требования главенствуют над региональными, а региональные – над международными. Все национальные и прочие правила GMP собраны в сборник "International Drug GMP's", который периодически переиздается в США. Сборник состоит из четырех частей и приложения.

В первой части приведен перечень стран, имеющих национальные GMP и сведения о присоединении тех или других стран к региональным или международным правилам.

Во второй части в виде таблиц дано сравнение GMP ВОЗ, GMP PIC и национальных с правилами GMP США. Последние взяты за основу как наиболее полные.

В третьей части представлены полные тексты правил GMP ВОЗ, GMP PIC.

В четвертой части приведены тексты национальных GMP.

Приложение содержит список национальных регламентирующих органов, ответственных за соблюдение правил производства лекарственных средств.

GMP национальные, региональные, международные содержат, как правило, следующие разделы: введение, терминология, персонал, здания и помещения, оборудование, производственный процесс, функции (ОТК), регистрация и отчетность.

Во введении приводятся минимальные практические рекомендации по организации производства лекарственных средств, требуемого качества.

В разделе «терминология» содержатся основные понятия: лекарственное средство, лекарственная форма, готовый продукт, порошок «ангро», сырье, полупродукт, серия, часть серии, компонент, активное (действующее) вещество, неактивное вещество, теоретический выход, практический выход, отдел контроля качества, процесс производства, кон-

троль качества, срок годности, упаковочные материалы и контейнеры, маркировка, этикетирование, чистота, спецификация, валидация, продажа, изготовитель лекарственных средств и многие другие.

В разделе «персонал» описаны требования, которые предъявляются к квалификации персонала, занятого в производстве, а также перечислены основные обязанности персонала фармацевтических предприятий. Руководители всех уровней должны иметь образование и практический опыт, способствующий организации производства лекарственных средств. Персонал должен иметь образование, подготовку и опыт работы, позволяющие выполнять производственные операции в соответствии с должностными инструкциями. Регулярно должна проводиться подготовка персонала, которая включает изучение специфических и общих вопросов, в том числе правил GMP.

Персонал фармацевтических предприятий обязан:

- работать в чистой одежде, конструкция которой соответствует выполняемым обязанностям;
- строго соблюдать требования производственной дисциплины;
- пройти обучение по специальности и по смежным дисциплинам, включая гигиену и основные элементы микробиологии, обеспечивающие успешное производство стерильной продукции;
- строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования гигиены;
- ставить в известность своего руководителя о любых недомоганиях, способных оказать нежелательное воздействие на лекарственные средства. Сотрудники с инфекционными заболеваниями, открытыми ранами на коже и носители патогенной микрофлоры до полного выздоровления не допускаются к работе, связанной с изготовлением и хранением лекарственных средств;
- периодически проходить переподготовку и медицинские осмотры;
- вход в чистые помещения и выход из них осуществлять в соответствии с письменными инструкциями. Доступ в чистые помещения ограничен;
- перед входом в чистые помещения персонал снимает все украшения, удаляет косметику и надевает специальную или технологическую одежду;
- гигиенические процедуры перед входом в чистые помещения и смена одежды и обуви происходят в специальных помещениях для переодевания.

Технологическая одежда должна быть сшита так, чтобы закрывать тело и голову. Для пошива одежды следует использовать безворсовые ткани. Одежда должна быть чистой и храниться таким образом, чтобы

свести к минимуму возможность загрязнения ее микроорганизмами или механическими частицами. Одежда может служить для однократного или многократного использования.

В разделе «здания и помещения» изложены требования по планировке производственных помещений и организации самого производства с учетом создания технологического потока. Здания, в которых осуществляется изготовление, обработка, упаковка и хранение лекарственных средств, должны иметь размер, конструкцию и расположение, обеспечивающие рациональный процесс производства и облегчающие их уборку. Планировка зданий должна обеспечивать рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешивания различных видов сырья, полупродуктов и готовых лекарственных средств внутри здания и из одного здания в другое. Каждая технологическая операция должна проводиться в отдельном помещении, чтобы не допустить загрязнения и непреднамеренного смешивания компонентов.

При этом должны быть выделены специальные помещения, пригодные для выполнения соответствующих операций:

- получение, идентификация и хранение исходных компонентов, материалов первичной упаковки, этикеток до окончания контроля их качества сотрудниками ОТК;
- хранение забракованных компонентов, материалов первичной упаковки и этикеток;
- хранение разрешенных ОТК к использованию в производстве компонентов, материалов первичной упаковки и этикеток;
- хранение материалов, используемых в процессе производства;
- технологические операции по производству лекарственных средств;
- технологические операции по маркировке и упаковке лекарственных средств;
- хранение лекарственных средств на карантине перед выпуском;
- хранение лекарственных средств после получения разрешения на выпуск;
- лабораторные исследования.

В GMP США указано, что технологические операции, связанные с производством, обработкой, упаковкой антибиотиков группы пенициллина и цефалоспорина, должны проводиться в помещениях, изолированных от тех, где изготавливаются другие лекарственные средства.

Производственные помещения должны иметь эффективную систему приточно-вытяжной вентиляции с контролирующим воздушный поток оборудованием и приборами для измерения температуры и влажности воздуха. Вентиляционные системы помещений производства, обработки и упаковки антибиотиков группы пенициллина и цефалоспорина

должны быть полностью изолированы от вентиляционных систем помещений производства других групп лекарственных средств.

Все здания и помещения должны содержаться в полном соблюдении условий санитарно-гигиенического режима и быть надлежащим образом освещены.

Полы, стены и потолки во всех производственных помещениях должны быть гладкими, без щелей, выполненными из непылящих материалов, легко мыться и подвергаться дезинфекции. Трубы, осветительные приборы и вентиляционные устройства в производственных помещениях должны располагаться таким образом, чтобы их можно было легко чистить.

В GMP Франции упоминается, что в зданиях должны быть обеспечены: доставка питьевой воды, подаваемой под давлением через систему труб; система труб соответствующих размеров для стока воды с приспособлением для предотвращения обратного ее тока; система удаления отходов производства из помещений за пределы предприятия.

В GMP Греции указано, что в помещениях должна быть противопожарная система, периодически проверяемая для подтверждения ее действенности и эффективности.

К помещениям для производства стерильных лекарственных средств предъявляются дополнительные требования:

Стерильные лекарственные средства должны изготавливаться в специально спланированных, построенных и отделанных помещениях (так называемых «чистых»), которые отдалены от других производственных помещений и обеспечивают эффективное разделение различных технологических операций (приготовление компонентов лекарственных средств, приготовление растворов, заполнение, стерилизация, контрольные операции). Чистые помещения должны иметь многоступенчатую систему приточно-вытяжной вентиляции, создающую кратность воздухообмена до 20-ти в час, причем, непосредственно в помещении воздух должен поступать через фильтры тонкой очистки. Эти помещения классифицируются по степени очистки. Между помещениями различных классов чистоты следует поддерживать постоянную разность давления в 3-5 мм вод. ст. В помещениях более высоких классов давление должно быть выше. Наиболее ответственные технологические операции необходимо защищать установками ламинарного потока стерильного воздуха.

Приведенные в таблице 1.1 нормы должны достигаться в любой части помещения при отсутствии персонала (перед началом работы) и в зоне, непосредственно окружающей продукт, в течение всего процесса.

Таблица 1.1.

**Чистые помещения для производства стерильных продуктов
(GMP PIC)**

Класс	Эффективность конечного фильтра, %	Кратность обмена воздуха в час	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ размером (мкм)		Максимально допустимое число жизнеспособных микроорганизмов в 1 м ³
			≥ 0,5	≥ 5	
A, зона ламинарного потока стерильного воздуха	99,997	Поток 0,3 м/с (вертикальный) или 0,45 м/с (горизонтальный)	3500	0	Менее 1
B	99,995	5-20	3500	0	5
C	99,95	5-20	350 000	2000	100
D	95,0	5-20	3 500 000	20 000	500

Все открытые поверхности (стены, потолки, полы) должны быть гладкими, прочными, легко моющимися, устойчивыми к действию моющих и дезинфицирующих средств. В помещениях должно быть минимальное количество выступов, полок, шкафов и оборудования. Использование скользящих дверей, раковин и стоков нежелательно, в помещениях высших классов чистоты они должны отсутствовать. Исключается прохождение трубопроводов через чистые помещения.

Для облегчения уборки и обработки дезинфицирующими средствами сопряжения между стенами, полами и потолками должны иметь закругленную форму. Подвесные потолки – тщательно герметизированы для предотвращения выделения грязи из пространства над ними.

Осветительные приборы должны быть закрытыми и иметь такую конструкцию, которая бы не допускала скопления пыли и облегчала уборку.

УФ-излучение можно применять только для поддержания определенного уровня микробной контаминации оборудования, но не для его стерилизации.

Санитарно-бытовые помещения для подготовки персонала к работе должны непосредственно примыкать к производственным помещениям. Они планируются таким образом, чтобы разделить различные стадии передевания и исключить возможность вторичной контаминации пер-

сонала. Эти помещения снабжаются необходимым оборудованием для мытья и дезинфекции рук. Вход персонала и передача материалов в чистые помещения осуществляется через воздушные шлюзы.

Помещения различных классов чистоты должны быть оборудованы электромеханическими переговорными устройствами. Ленты транспортера не должны проходить через стены чистых помещений.

Помещения стерилизации следует проектировать и строить таким образом, чтобы не допускалась возможность смешивания простерилизованных и непростерилизованных материалов и лекарственных средств.

Нестерильные лекарственные средства не должны изготавливаться в тех же помещениях и в то же время, что и стерильная продукция. Вакцины из убитых микроорганизмов или экстрактов бактерий после инактивации можно разливать в ампулы или флаконы в тех же помещениях, что и остальные стерильные лекарственные средства. Живые или ослабленные вакцины необходимо изготавливать в отдельных производственных помещениях. Различные живые вакцины нельзя изготавливать и разливать в ампулы одновременно в одном помещении.

Биологические лаборатории и виварии должны быть хорошо изолированы от помещений производства стерильных лекарственных средств. Максимально приемлемым уровнем такого отделения могут быть неповрежденная стена от пола до потолка и изолированная воздушная система.

В раздел «оборудование» приведены основные требования к конструкции, размерам и расположению оборудования.

Оборудование для производства, обработки, упаковки и хранения лекарственных средств должно быть сконструировано и размещено так, чтобы облегчить его подготовку, эксплуатацию и обслуживание.

Материалы для оборудования не должны реагировать с используемым сырьем и материалами. Конструкция оборудования должна исключать возможность попадания в продукт веществ, используемых в процессе его эксплуатации (например, смазочных веществ или охлаждающих жидкостей).

Оборудование и инструменты следует регулярно подвергать мойке, обработке дезинфицирующими растворами и/или стерилизации, а также профилактическим осмотрам.

При производстве, обработке и хранении лекарственных средств может быть применено автоматическое, механическое и электронное оборудование или другие его виды, включая компьютеры. Оборудование должно быть откалибровано, проверено и опробовано в соответствии с разработанной для этих целей программой. Компьютеры должны прохо-

дить регулярный контроль для подтверждения правильности и надежности работы.

Оборудование должно быть размещено так, чтобы исключить случайное смешивание продуктов или гарантировать невозможность пуска стадий технологического процесса.

Оборудование подлежит регулярным профилактическим осмотрам и контролю по чистоте непосредственно перед использованием.

Если оборудование используется для изготовления ряда серий одного лекарственного средства, обработка его производится таким образом, чтобы сохранить целостность каждой серии.

Необходимо использовать оборудование для локального удаления пыли, выделяемой при производстве или упаковке лекарственных средств.

В GMP Франции и Австралии отмечено, что оборудование должно быть сконструировано и размещено так, чтобы свести к минимуму возможность вторичного загрязнения продукта микроорганизмами или другими веществами. В GMP Канады подробно описаны требования к конструкции различных типов оборудования. В GMP Индии дан перечень оборудования, которое должно использоваться при производстве различных групп лекарственных средств. В GMP Новой Зеландии приведены правила подготовки оборудования к работе.

В GMP ЕС, GMP ВОЗ указано, что принадлежности и средства, применяемые для мытья и обработки оборудования, следует выбирать и использовать таким образом, чтобы они не стали источниками загрязнения.

Все укрепленные трубопроводы и вентили должны быть четко промаркированы с указанием веществ, которые через них проходят. Трубопроводы для очищенной воды необходимо регулярно обрабатывать дезинфицирующими средствами по определенным методикам для предотвращения микробной контаминации.

К оборудованию, используемому при производстве и упаковке стерильных лекарственных средств, GMP ряда стран предъявляют дополнительные требования. Оборудование, используемое на всех стадиях до стерилизации, должно конструироваться и эксплуатироваться так, чтобы свести к минимуму возможность контаминации готового продукта микроорганизмами. Стерилизаторы различных типов должны иметь соответствующую конструкцию и снабжаться устройствами, автоматически регистрирующими время, температуру, а при необходимости и другие параметры стерилизации. Необходимо регулярное, плановое техническое обслуживание стерилизаторов, дистилляторов, систем подготовки вентиляционного воздуха и контроля эффективности их работы. Оборудование для фасовки лекарственных средств в асептических условиях

должно регулярно контролироваться микробиологическими методами. Необходимо проверять эффективность работы установок ламинарного потока стерильного воздуха после их монтажа или замены фильтров тонкой очистки воздуха и регулярно во время эксплуатации. Размещение оборудования целесообразно таким образом, чтобы его обслуживание и ремонт могли проводиться вне чистых помещений. Если это невозможно, то рабочие, осуществляющие обслуживание или ремонт, должны надевать соответствующий комплект стерильной технологической одежды и пользоваться во время работы стерильными инструментами и оборудованием. В противном случае после ремонтных работ нужно обрабатывать чистые помещения дезинфицирующими средствами и провести контроль качества подготовки помещений к работе.

В производстве парентеральных лекарственных средств следует избегать применения фильтров, выделяющих волокна. В противном случае после них необходимо использовать дополнительные мембранные фильтры с размером пор 0,22 или 0,45 мкм. Применение асбесто содержащих фильтров в комплекте с мембранными фильтрами возможно только при наличии данных о том, что волокна асбеста не попадают в готовый продукт.

В разделе «производственный процесс» во всех правилах GMP описаны различные этапы ведения производственного процесса: отбор проб и контроль качества сырья и материалов первичной упаковки; осуществление контроля производственных процессов; обработки, упаковки и этикетирования; переработка брака.

Сырье и материалы первичной упаковки в течение всего процесса производства должны храниться в условиях, предотвращающих их смешивание и загрязнение. При хранении должен быть обеспечен удобный доступ к ним. Получение, идентификация, хранение, погрузочно-разгрузочные работы, отбор проб, анализы и прием (или отбраковка) сырья и материалов первичной упаковки следует проводить в соответствии со специальными документами или инструкциями.

Сырье и материалы первичной упаковки до получения разрешения ОТК на их использование в производстве должны проходить карантин. Входному контролю подвергается каждая серия сырья и материалов первичной упаковки. Количество контейнеров, которые надо проверить и количество материала, которое надо взять из каждого контейнера, должны определяться такими критериями, как статистические критерии вариабельности компонентов, уровня достоверности и степень точности оценок. Необходимо учитывать также ранее полученные данные о качестве сырья и материалов первичной упаковки того же поставщика. Сырье и материалы первичной упаковки выдаются в производство при со-

блюденни их требованиям нормативной документации после получения разрешения ОТК. Если сырье и материалы первичной упаковки хранились в течение длительного времени или при неблагоприятных условиях (колебания температуры или влажности), то перед их использованием проводят повторный анализ их качества.

Забракованные сырье и материалы первичной упаковки должны быть четко промаркированы для предотвращения их случайного попадания в производственный процесс.

В разделе GMP PIC «Руководство по подготовке исходных материалов» приведены требования к поставщикам исходного сырья; к помещениям, в которых проводятся работы с сырьем (помещения приема, отбора образцов, хранения и производства лекарственных средств); к оборудованию, используемому для отбора проб сырья, для взвешивания и т.д. Как правило, исходное сырье должно содержаться в контейнерах для одноразового использования. Контейнеры, предназначенные для повторного использования, должны иметь соответствующую конструкцию.

Сырье рекомендуется покупать у постоянных поставщиков и при возможности непосредственно у производителя. Рекомендуется обсуждать с изготовителем и поставщиком исходного сырья поставочные спецификации и все аспекты производства и контроля сырья, включая хранение, требования по маркировке и упаковке, процедуры рекламаций и забраковки.

Контроль порошков «ангро», если они предназначены для изготовления лекарственных средств, проводится аналогично контролю исходных веществ, а контроль порошков «ангро», если они являются конечным продуктом фармацевтического производства, проводится аналогично контролю качества готового продукта.

Каждая серия исходного сырья должна контролироваться на соответствие поставочным спецификациям до использования сырья. Запрещается применение исходного сырья до получения соответствующего разрешения, однако воду можно использовать до получения результатов контроля качества. Если сырье в процессе хранения изменяет свои свойства, его можно брать в производство после получения результатов повторного анализа.

Образцы всех видов сырья периодически подвергаются микробиологическому контролю. В постановочной спецификации для каждого вида сырья указывается допустимое содержание микроорганизмов. Каждая серия каждого вида сырья и материалов первичной упаковки должна проверяться на отсутствие пирогенных веществ. До получения разрешения ОТК они не могут быть переданы в производство. Серии, не отвечающие установленным нормам, бракуются. Забракованные серии сырья

и материалов первичной упаковки можно обработать вторично для удаления пирогенных веществ.

Используемая вода подразделяется на воду для очистки и первичной промывки; производства и окончательной промывки; охлаждения стерилизаторов и получения пара. Во всех видах в воде, за исключением расходуемой для получения пара, нормируется содержание микроорганизмов (наиболее жесткие требования предъявляются к воде для охлаждения стерилизатора, а также входящей в состав готового продукта и применяемой для окончательной промывки). Вода, входящая в состав готового продукта или используемая для окончательной промывки контактирующих с ним поверхностей, кроме того должна отвечать требованиям статьи «Вода для инъекций». Ее можно хранить при температуре не менее 80 °С в состоянии непрерывной циркуляции или в соответствующей емкости при комнатной температуре и более низких температурах, но не более 24 часов. По истечении этого срока воду использовать нельзя.

Сырье для производства парентеральных лекарственных средств, которое не стерилизуется в процессе производства, должно быть стерильным и апиrogenным.

Материалы первичной упаковки должны обеспечивать защиту лекарственных средств от воздействия неблагоприятных условий внешней среды и предохранять их от механических воздействий. Для изготовления емкостей для первичной упаковки (ампулы, флаконы, банки и т.д.), а также укупорочных средств (пробки, крышки, колпачки и т.д.) применяют материалы, не влияющие на стабильность и фармацевтические свойства укупоренных препаратов. На предприятиях разрабатываются регламенты и инструкции, охватывающие все аспекты обращения с материалами первичной упаковки. Инструкции регламентируют процесс подготовки (мойки, стерилизации, депирогенизации) и содержат методы контроля качества таких материалов перед их заполнением, осуществление которых гарантирует требуемый уровень качества лекарственных средств.

Емкости для первичной упаковки доставляются на место заполнения чистыми или дополнительно ополаскиваются и обдуваются сжатым воздухом. Мытье емкостей для стерильных лекарственных средств проводится в специальном помещении с помощью высокоэффективного оборудования. Емкости ополаскиваются стерильной водой для инъекций. После мойки емкости необходимо стерилизовать и использовать в течение короткого времени.

В GMP США указано на возможность при необходимости повторной стерилизации емкостей из стекла. Для этого нужно иметь результаты исследований, свидетельствующих, что после повторной стерилизации

емкости не изменяют свойств, и знать число возможных повторов стерилизации для данного вида емкостей.

В разделе «контроль производственного процесса» требуется, чтобы контроль осуществлялся в соответствии с технологической документацией, в частности:

- производство осуществлять таким образом, чтобы в лекарственном средстве реально содержалось то количество активного вещества, которое указано на этикетке;

- все компоненты изготавливаемого лекарственного средства тщательно взвешивать и при необходимости разделять на порции, кроме того, определять их объем. Операции по взвешиванию, определению объема или делению на порции проводить под контролем сотрудников ОТК;

- каждый компонент вводить в процесс производства одному работнику, а проверять другому.

- фактический выход продукции и процент фактического выхода от теоретического рассчитывать после завершения каждой стадии изготовления, обработки и упаковки лекарственного средства. Эти расчеты следует проводить одному сотруднику и независимо проверять другому.

Все компоненты лекарственного средства, материалы первичной упаковки и основное оборудование, используемые при изготовлении каждой серии лекарственного средства, должны быть зарегистрированы.

Для гарантии качества готового продукта там, где это возможно, устанавливать ограничения по времени на каждой стадии производственного процесса. Отклонения на определенный промежуток времени при выполнении какой-либо стадии производства возможны только в том случае, когда они не влияют на качество изготавливаемого лекарственного средства.

На предприятиях выполняются инструкции по предотвращению микробной контаминации нестерильных лекарственных средств. При производстве стерильных лекарственных средств в инструкциях должны содержаться методы оценки процесса стерилизации.

Для стерилизации готового продукта в GMP США предложены только тепловые методы обработки (пар и воздушно-паровые смеси). Основное внимание при этом уделено гарантии достижения стерилизующего режима во всех точках рабочей части стерилизующего оборудования. Предусмотрено изучение распределения и проникновения тепла, расчета стерилизационного процесса с учетом способа и степени загрузки, начальной температуры оборудования и продукта, времени выхода стерилизатора на рабочий режим, охлаждение и контроль за его ходом с использованием соответствующих датчиков. На предпочтительность термических методов стерилизации указано в GMP Канады. В це-

лом на фоне использования других методов термическим методам стерилизации отдано предпочтение в GMP ЕС и Великобритании.

Этикетировочные и упаковочные материалы проверяют при приемке и до начала использования. Могут использоваться те материалы, которые отвечают предъявляемым к ним требованиям. Этикетки для различных лекарственных средств и этикетки для одного и того же лекарственного средства разной концентрации хранятся отдельно и имеют соответствующую идентификацию. Доступ в помещения хранения этих материалов ограничен.

Должно быть сведено до минимума наличие серий этикетирующего материала одного цвета, одного формата или со шрифтом одного размера для различных лекарственных средств или различных концентраций одного лекарственного средства.

Выдача и использование этикетирующих материалов подвергаются строгому контролю. Для предупреждения ошибок (перепутывания или смешения) процессы упаковки и этикетирования различных лекарственных средств следует осуществлять в отдельных помещениях или в одном, но отделять друг от друга.

Упакованные и этикетированные лекарственные средства проверяют с целью гарантии, что отдельные упаковки и контейнеры имеют соответствующие (правильные) этикетки. На этикетках обязательно обозначают срок годности лекарственного средства. Целесообразно применять кодирование для автоматической идентификации продукта.

В разделе «переработка брака» описана система мер дополнительной переработки исправимого брака. Возможность использования продукта при этом строго регламентируется, и все меры по его доведению до необходимого качества подробно регистрируются. Если забракованная серия лекарственного средства может быть переработана, и вновь полученный продукт будет соответствовать требуемым стандартам, должна быть составлена техническая документация по переработке. Необходимое условие для проведения переработки – разрешение ОТК. Необходимо жестко регламентировать возможные способы и предельные количества использования остатка бракованной продукции предыдущих серий в производственном процессе.

В разделе "функции отдела технического контроля" большое внимание уделено лабораторному контролю, обеспечивающему гарантию четкого выполнения производственных инструкций и строгого соответствия используемых и получаемых в ходе технологического процесса продуктов. Подробно регламентированы перечень необходимых документов, точек контроля и возможных отклонений от принятых норм, а также способы фиксации результатов.

Значительное внимание обращено на методики отбора проб и калибровку соответствующих инструментов и контрольно-измерительной аппаратуры. Лабораторный контроль, осуществляемый работниками ОТК, включает установление научно обоснованных и приемлемых спецификаций, планов отбора проб и методик тестирования.

Отдельно выделены вопросы проверки и выдачи разрешения на использование продукции, анализа ее стабильности, ряд специальных требований (в частности, для препаратов со стерильными и апирогенными свойствами, глазных мазей и лекарственных форм с контролируемым высвобождением), а также общие требования к использованию лабораторных животных. Подробно оговорены необходимость обеспечения требуемого количества резервных образцов, объем и критерии их отбора, сроки последующего хранения. Отмечено, что резервные пробы должны быть идентифицированы, типичны для анализируемой серии и отобраны в количестве, как минимум вдвое превышающем необходимое для проведения полного анализа (за исключением испытаний на стерильность и пирогенность). Хранение резервных образцов в общем случае происходит в течение одного года после истечения срока годности последней серии продукта, содержащего данное вещество (для лекарственных средств, срок годности которых не оговорен, срок хранения резервного образца определен в три года). Особые требования по хранению предусмотрены для продукта, содержащего радиоактивные компоненты.

Парентеральные препараты дополнительно проверяются на стерильность, пирогенность и отсутствие механических включений.

Необходимо контролировать лекарственные средства на содержание микроколичеств пенициллинов во всех случаях, когда может существовать подозрение о возможности перекрестной контаминации ими производимого продукта. В дополнение на пенициллин, в GMP Австралии введены требования контроля лекарственных средств на возможность загрязнения микроколичествами цефалоспоринов.

GMP Японии подробно описывают должностные обязанности руководителя и всех сотрудников ОТК. В GMP ЮАР, Великобритании и некоторых других описаны требования к помещениям, расположению и оснащению аналитических лабораторий. В GMP Югославии описан контроль парентеральных препаратов в упаковке.

В GMP ВОЗ, ЕС, Франции, Греции, Италии, Малайзии предусмотрено проведение самоинспекции, осуществляемой комиссией, работающей на предприятии.

В разделе «регистрации и отчетность» описан набор требований по регистрации и отчетности, позволяющий проследить за ходом выполнения производственного процесса и при необходимости точно установить

последовательность действий персонала, приведших к отклонению качества продукта от требуемого. Описаны общие требования, предъявляемые к регистрационным записям, возможные способы их выполнения и содержание таких записей. Отдельно выделены правила регистрации компонентов, входящих в состав получаемого продукта, используемых материалов первичной упаковки и способов маркировки.

Необходимой считается регистрация: названия, активности и дозировки лекарственного средства; соотношения и массы отдельных компонентов; перечня компонентов с указанием характеристик качества; реального количества используемых компонентов; теоретического выхода на различных этапах производства; используемых упаковочных материалов и маркировки; этапов производства и контроля с указанием необходимых параметров и средств контроля, особых требований и мер предосторожности.

Подробно изложены требования к регистрации отдельных серий производимого лекарственного средства, включая воспроизведение соответствующих регистрационных и контрольных записей (с датой и подписью), а также документальное подтверждение выполнения регламентированного хода производственного процесса. Значительное внимание уделено проверке со стороны ОТК, подробному описанию хода проведения и результатов лабораторного анализа. Указано на необходимость составления четких регистрационных записей при отправке готового продукта получателю и внимательного отношения ко всем письменным и устным жалобам по выпускаемой продукции (письменная регистрация каждой жалобы в специальной книге, ведущейся на предприятии, с указанием результатов расследования причин и принятых мер).

Запись о регистрации рекламации следует хранить не менее одного года после истечения срока годности указанного в ней продукта, или, при отсутствии указания срока годности, не менее трех лет с момента реализации продукта. В GMP ВОЗ, ЕС и Великобритании внесены правила отзыва некондиционного или предположительно некондиционного продукта (информация потребителей, возвращение продукта, его регистрация, идентификация, проверка с обязательной фиксацией результатов). В GMP Швейцарии оговорено, что все претензии по препаратам и сведения о принятых по ним мерах должны храниться в архиве предприятия не менее 10 лет.

В GMP ЕС, Великобритании, Австралии подробно описаны современные методы выполнения регистрационных записей (использование электромагнитных и фотографических средств), подчеркнута необходимость ограничения доступа к местам хранения подобной информации (в

частности ЭВМ) сотрудников без соответствующих полномочий, а также обязательность хранения копий таких записей.

Опыт применения правил GMP в фармацевтической промышленности свидетельствует об их исключительной важности в обеспечении надлежащих условий производства и контроля качества лекарственных средств на всех этапах технологического процесса. Соблюдение правил GMP служит надежной гарантией получения лекарственных средств необходимого качества. Подтверждение страной правил GMP является одним из обязательных условий полного участия в рекомендуемой ВОЗ "Системе удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле".

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О МАШИНАХ И АППАРАТАХ

Машина – механизм или группа механизмов, осуществляющих определенные движения, служащих для выполнения определенной работы и превращения одного вида энергии в другой.

К. Маркс в труде "Капитал" писал о том, что "машина одарена чудесной силой сокращать и делать более производительным человеческий труд". Там же он отмечает, что "всякая развитая совокупность машин состоит из трех существенно различных частей: машины-двигателя, передаточного механизма, наконец, машины-орудия или рабочей машины".

Следовательно, машина представляет собой единство двигателя, передаточного механизма и исполнительного механизма (рис. 1.1).

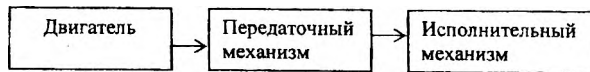


Рис. 1.1. Принципиальная схема машины

Двигатель служит для приведения в движение остальных частей машины. Двигателями являются: паровые машины, турбины, электромоторы 3-х фазного тока, двигатели внутреннего сгорания и т. д.

Двигатель может обслуживать одну или несколько рабочих машин.

Приемно-передаточный механизм является соединяющим звеном между двигателем и исполнительным механизмом.

Исполнительный механизм непосредственно воздействует на предмет труда.

Всякий механизм или машина состоит из отдельных деталей, подвижных и неподвижных. В теории машин и механизмов детали носят название звеньев.

Сочетание двух звеньев или тел, взаимно ограничивающих движение друг друга, называется кинематической парой. Рассмотрим это несколько подробнее.

Любое перемещение свободного тела в пространстве можно рассматривать как совокупность двенадцати независимых друг от друга движений: шести поступательных (вперед и назад) движений параллельно осям координат: x , y , z , и шести вращательных (по часовой стрелке и против часовой стрелки) движений относительно этих же осей x , y , z .

Принято считать в таком случае, что тело обладает 12 степенями свободы. При соединении одного тела с другим, при образовании кинематической пары число степеней свободы, то есть число свободных движений тела ограничивается.

Совокупность звеньев, соединенных при помощи кинематических пар, называется кинематической цепью. Примерами кинематических пар и цепей могут служить приемно-передаточные механизмы и механизмы преобразования движений.

Приемно-передаточные механизмы

Приемно-передаточные механизмы имеют много общих элементарных узлов. Различные двигатели создают равномерное движение махового колеса.

Для приема этого движения существует передача. Простейшая передача называется ременной. Она состоит из шкива и бесконечного ремня (рис. 1.2).

Шкив – это колесо, с гладкой или шероховатой внешней поверхностью, надетое на вал.



Рис. 1.2. Виды ременных передач

Передача, нарисованная слева, обеспечивает вращательное движение двух шкивов в одном направлении, нарисованная справа – в противоположном.

Сама передача осуществляется за счет упругого натяжения ремня и трения между поверхностью ремня и шкива. Количество оборотов шкивов зависит от их диаметров. Если диаметры ведущего и ведомого шкивов одинаковы, то и число оборотов их будет одинаковым. Если диаметр ведомого шкива меньше ведущего – будет увеличение числа оборотов и наоборот, если диаметр ведомого шкива будет больше, то уменьшится число его оборотов.

Зависимость числа оборотов от их диаметра выражается следующим уравнением:

$$\frac{n_1}{n_2} = \frac{D_2}{D_1} \quad (1.6)$$

где n_1 и n_2 – число оборотов, а D_1 и D_2 – диаметры двух шкивов.

Тут проигрыш в скорости сопровождается выигрышем в силе и наоборот (золотое правило механики).

У рабочих машин устраивают пару шкивов – один рабочий, другой холостой.

Если надо выключить рабочую машину, передвигают ремень (пас) с неподвижного шкива на подвижный.

Связь одного двигателя с несколькими рабочими машинами осуществляется с помощью трансмиссий.

Трансмиссия – это длинный вал, несущий несколько шкивов различных диаметров. Вал помещается под потолком или в траншее.

Один из шкивов соединяется с двигателем при помощи бесконечного ремня, остальные шкивы – с рабочими машинами. В этом случае необходимо наличие холостых шкивов, на которые переносят ремень в случае остановки машины.

Для передачи вращательного движения с одного вала на другой используются также шестереночные или зубчатые передачи (рис. 1.3).

При одинаковом количестве зубцов, скорость вращательного движения будет одинакова. Вообще скорость вращения шестеренок подчиняется уравнению 1.6.

Здесь также применимо золотое правило механики.

Задача переноса вращательного движения в перпендикулярное вращательное осуществляется конической зубчатой передачей. Два зубчатых колеса имеют форму усеченного конуса. Движение второго вала будет противоположным по направлению. Здесь такое же положение со скоростью и силой.

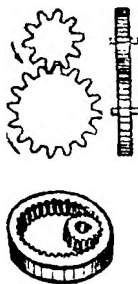


Рис. 1.3. Зубчатая передача с внешним зацеплением (вверху) и внутренним зацеплением (внизу).

Эта же задача переноса вращательного движения в перпендикулярное может решаться при помощи червячной передачи – сочетания шестерни и винта, нарезка которого проходит между зубьями шестерни. Чем больше диаметр шестерни, тем меньше скорость ее вращения. На скорость вращения шестерни влияет шаг винта: если шаг малый, скорость мала.

Червячная передача применяется при малых скоростях, коническая – при больших.

Фрикционная передача (рис. 1.4) осуществляет передачу движения от ведущего звена к ведомому за счет сил трения, возникающих между прижатыми друг к другу колесами. Передается вращательное движение во вращательное, вращательное в поступательное и наоборот.

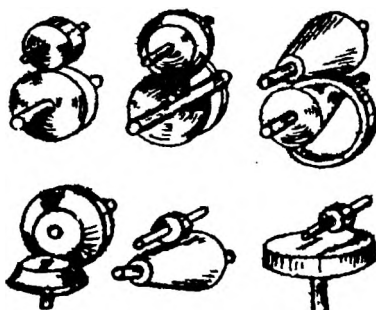


Рис. 1.4. Фрикционная передача с цилиндрическими и коническими колесами.

К положительным качествам этого вида передач относятся: простота конструкции, плавность и бесшумность, проскальзывание при перегрузке.

Цепная передача (рис. 1.5) осуществляется при помощи двух шестерен и цепи. Всем знакома, предназначена для передачи вращательного движения во вращательное. Используется при небольших мощностях.

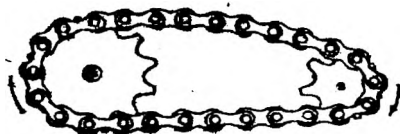


Рис. 1.5. Цепная передача.

Механизмы преобразования движений

В рабочей машине детали или звенья совершают различные движения обратного-поступательного характера.

Преобразование вращательного движения вала двигателя в обратное-поступательное осуществляется большим арсеналом различных механизмов преобразования движений. Таковыми являются: шатунно-кривошипный механизм, эксцентриковый механизм, кулачковый механизм, винтовой механизм, кулисный механизм, реечный и храповый механизмы.

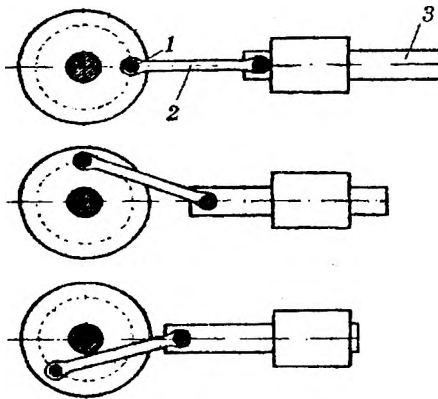


Рис. 1.6. Шатунно-кривошипный механизм.

Шатунно-кривошипный механизм (рис. 1.6) состоит из кривошипа (1) (кривошип – колесо, насаженное на вал и имеет выступ), шатуна (2) и ползуна (3). Амплитуда возвратно-поступательного движения равна диаметру окружности, которую описывает кривошип.

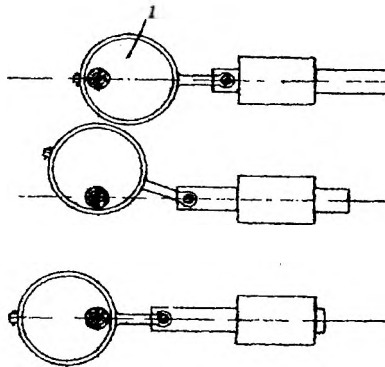


Рис. 1.7. Эксцентриковый механизм.

Основным отличием эксцентрикового механизма (рис. 1.7) от предыдущего является наличие вместо кривошипа эксцентрика (1). Амплитуда колебаний ползуна равна удвоенному эксцентриситету.

Кулачковые механизмы (рис. 1.8) имеют широкое применение. В основе их работы лежит кулак. Кулак – это вращающееся тело, совершающее толкательное движение. В простейшем случае – это вытянутое тело.

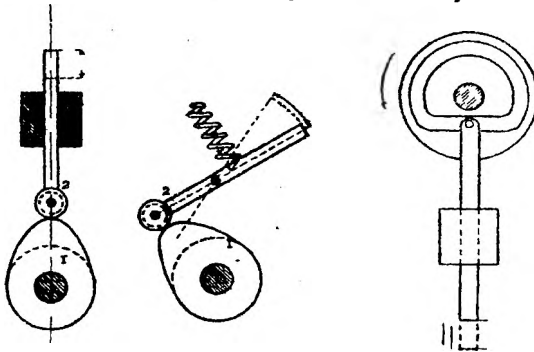


Рис. 1.8. Кулачковые механизмы.

Разновидностью кулачкового механизма является так называемый пазовый кулачковый механизм. На торцовой поверхности диска имеется канал. Внутри канала помещается подшипник. К подшипнику присоединен ползун.

Винтовой механизм (рис. 1.9) предназначен для преобразования вращательного движения в прямолинейное поступательное и наоборот.

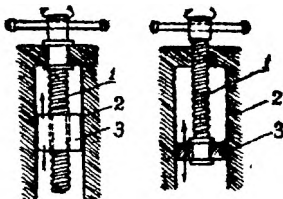


Рис. 1.9. Винтовые механизмы.

Основные звенья винт (1) и гайка (3). Например, гайка вращается – винт движется поступательно, винт вращается и движется поступательно, гайка неподвижна. Винт вращается – гайка движется поступательно, гайка вращается и перемещается – винт остается неподвижен.

Кулисный механизм (рис. 1.10) – это такой механизм, в составе которого имеется кулиса, служащая для преобразования вращательного движения в поступательное и наоборот.

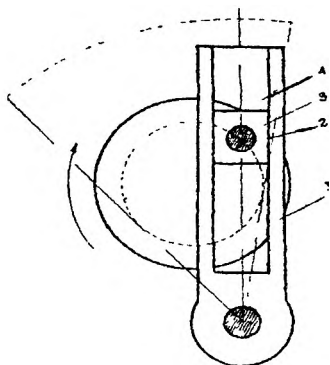


Рис. 1.10. Кулисный механизм.

Часто применяется для привода рабочих органов машины. Кулиса – движущееся тело, имеющее паз, в котором скользит ползун. По виду движения различают кулисы вращающиеся (совершают полный оборот вокруг оси вращения), качающиеся (совершают только качания с некоторым углом размаха) и прямолинейного движения. Общим недостатком

кулисных механизмов являются большие потери на трение в поступательной паре.

Реечный механизм (рис. 1.11) – это кинематическая пара, состоящая из рейки с зубьями и шестерни. Преобразует вращательное движение шестерен в поступательное рейки и наоборот.

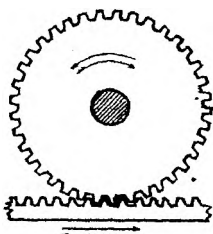


Рис. 1.11. Реечный механизм.

Храповой механизм (рис. 1.12) предназначен для преобразования вращательного движения в маятникообразное или обратно-поступательного в прерывистое вращательное. Состоит из храпового колеса, вилки и защелки.

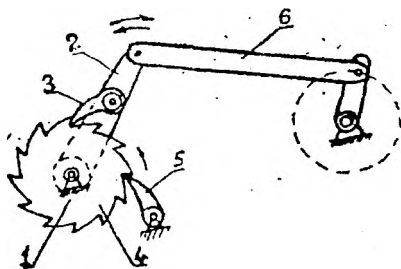


Рис. 1.12. Храповый механизм.

Приведенные выше механизмы преобразования движений широко используются в машинах для производства и фасовки лекарственных средств.

БИОФАРМАЦИЯ - МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В начале 60-х годов XX столетия окончательно сформировалось новое направление в фармацевтической науке - биофармация. J. Wagner дал ей следующее определение: « биофармация - это наука, изучающая влияние прописи на терапевтическую активность галеновой формы, она исследует взаимоотношения между химическими и физическими свойствами действующего вещества или между его лекарственной формой и наблюдаемым биологическим эффектом после приема действующего вещества в виде различных лекарственных форм».

Многие положения биофармации известны давно. А.А. Иовский в 1838 г. писал о том, что «фармацевтическая наука отыскивает «приличные формы» с целью сделать лекарства безопаснее и полезнее для здоровья и далее... фармация, которая известные уже вещества собирает, исследует доброту их, в котором действие их на тело и надежнее и вернее, состояние это составляет фармацевтическую форму - главный предмет фармации». Однако, только в связи с появлением высокочувствительных методов анализа лекарственных веществ, стали возможными разработка теоретических основ биофармации и фармакокинетики, а также изучение значимости фармацевтических факторов для терапевтической активности лекарств.

Биофармация ввела новый критерий количественной оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов - биологическую доступность (англ. Bioavailability).

Физиологическую эффективность лекарств D. Oser определил как процентное отношение массы лекарственного вещества выделенного с мочой за определенный интервал времени из исследуемой лекарственной формы к массе лекарственного вещества, выделенного с мочой из раствора как стандартной лекарственной формы.

G. Levy предложил определять биологическую доступность как процентное отношение массы неизмененного лекарства, поступившего в системный кровоток за определенный интервал времени из исследуемой лекарственной формы к массе вещества, поступившего в кровь за такое же время из стандартной лекарственной формы. Дозы лекарственных веществ и другие условия проведения биологического эксперимента должны быть одинаковыми или близкими.

Биологическая доступность лекарственного средства - это степень, в которой оно всасывается из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит. В этом понятии нашли свое отражение относительный характер (определение по стандарту) понятия биологической доступности лекарственного средства, а также интегральный (степень всасывания) и кинетический (скорость всасывания) аспекты ее оценки. В настоящее время это определение биологической доступности является общепризнанным.

Для оценки всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных веществ используют многие параметры, такие как максимальная концентрация вещества в крови, время достижения максимальной концентрации, константа скорости абсорбции, константа скорости элиминации, площадь под концентрационной кривой, клиренс и др.

При пероральном применении лекарственных средств в большой круг кровообращения попадает некоторая доля от введенной дозы:

$$M = f \cdot D \quad (1.7)$$

где M - масса всосавшегося препарата в кровь,

f - часть всосавшейся дозы,

D - доза препарата.

Для исследуемой лекарственной формы:

$$M_x = f_x \cdot D_x \quad (1.8)$$

Для стандартной лекарственной формы:

$$M_c = f_c \cdot D_c \quad (1.9)$$

f_c - для стандартной лекарственной формы при ее внесосудистом применении принимается за 1. В этом случае биологическая доступность исследуемой лекарственной формы считается относительной. Если стандартная лекарственная форма вводится внутривенно и лекарственное вещество практически мгновенно распределяется в большом круге кровообращения $f_c = 1$, то тогда биологическая доступность называется абсолютной.

Биологическая доступность выражается уравнением:

$$\text{Б.Д.} = \frac{f_x}{f_c} \cdot 100\% \quad (1.10)$$

Подставив значение f_x и f_c из уравнений (1.8) и (1.9) получим:

$$\text{Б.Д.} = f_x = \frac{M_x \cdot D_c}{D_x \cdot M_c} \cdot 100\% \quad (1.11)$$

В случаях равных доз $D_c = D_x$ в исследуемых и стандартных лекарственных формах:

$$\text{Б.Д.} = \frac{M_x}{M_e} \cdot 100\% \quad (1.12)$$

Первый метод определения биологической доступности по экскреции лекарственных веществ с мочой прост, но не очень надежен. Он возможен, если хотя бы часть вещества выделяется с мочой в неизменном виде. Главным условием правильного определения биологической доступности в данном случае является сбор всей мочи за длительный промежуток времени, действительно достаточный для полного выведения лекарственного вещества почками.

Биологическая доступность может быть определена как при однократном, так и при многократном введении лекарственного препарата, когда достигается постоянный уровень в крови. В этом случае массу лекарственного вещества, которая в неизменном виде выделяется с мочой, находят в определенные интервалы времени.

Чаще всего для определения биологической доступности находят концентрацию лекарственного вещества в крови во времени. Переход от концентрации к массе препарата осуществляется путем использования понятия - кажущийся объем распределения V :

$$M_t = V \cdot C_t \quad (1.13)$$

где M_t - масса лекарственного вещества в крови ко времени t ,

V - кажущийся объем распределения,

C_t - концентрация лекарственного вещества в крови во время t .

Кажущийся объем распределения - это абстрактное понятие, включающее истинный объем распределения и объем распределения той части введенной дозы, которая находится в связанном состоянии с белками плазмы и тканей, жировыми депо. Условно считают, что связанная часть распределена в таком объеме, в котором могла бы раствориться, образуя концентрацию, равную концентрации в плазме крови.

Скорость изменения концентрации вещества в компартименте (крови) пропорциональна его массе:

$$\frac{dM}{dt} = -K_d \cdot M \quad (1.14)$$

где K_d - константа элиминации с^{-1} , мин^{-1} или час^{-1} . Подставив соотношение (1.13) в уравнение (1.14) получают дифференциальное уравнение:

$$\frac{dVC}{dt} = -K_d \cdot VC \quad (1.15)$$

Так как V является величиной постоянной, ее выносят за знак дифференциала:

$$V \frac{dC}{dt} = -K_{el} \cdot VC \quad (1.16)$$

После сокращения левой и правой части уравнения на V получают:

$$\frac{dC}{dt} = -K_{el} \cdot C \quad (1.17)$$

При условии, что $C_{(0)} = C^0$ после решения дифференциального уравнения получают:

$$\ln C = \ln C_0 - K_{el} \cdot t \quad (1.18)$$

Это уравнение может быть записано также в форме экспоненты:

$$C(t) = C^0 \cdot e^{-K_{el}t} \quad (1.19)$$

Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) выражается через интеграл от функции в пределах от 0 до ∞

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt = \int_0^{\infty} C^0 e^{-K_{el}t} \cdot dt \quad (1.20)$$

Результатом интегрирования является соотношение:

$$AUC = \frac{C_0}{K_{el}} \quad (1.21)$$

С учетом уравнения (1.13) получим:

$$AUC^{0-\infty} = \frac{M}{V \cdot K_{el}} \quad (1.22)$$

Планиметрическим способом подсчитывается часть площади AUC^{0-m} во времени наблюдения m . Остаточную площадь $AUC^{m-\infty}$ оценивают, пользуясь формулой:

$$AUC^{m-\infty} = \frac{C_m}{K_{el}} \quad (1.23),$$

которая получается интегрированием уравнения (2.14) $C(t) = C^0 \cdot e^{-K_{el}t}$ от t до ∞ .

$$\int_m^{\infty} C^0 e^{-K_{el}t} \cdot dt = \frac{C_m}{K_{el}} \quad (1.24)$$

Таким образом, общая площадь под фармакокинетической кривой складывается из площади AUC^{0-m} и $AUC^{m-\infty}$.

F. Dost и E. Gladtkе предложили использовать площади AUC (площадь под кривой) изучаемых и стандартных лекарственных форм для оценки степени всасывания лекарственных веществ. В связи с этим, на основании уравнения (1.22) для изучаемой и стандартной лекарственной формы можно записать:

$$AUC_x = \frac{M_x}{V_x \cdot K_{elx}} \quad (1.25) \text{ и}$$

$$AUC_c = \frac{M_c}{V_c \cdot K_{elc}} \quad (1.26).$$

Учитывая, что $M = f \cdot D$ следует, что:

$$f_x = \frac{AUC_x \cdot V_x \cdot K_{elx}}{D_x} \quad (1.27) \text{ и}$$

$$f_c = \frac{AUC_c \cdot V_c \cdot K_{elc}}{D_c} \quad (1.28).$$

Таким образом, подставив в уравнение (1.11) значения f_x и f_c получим:

$$\text{Б.Д.} = \frac{f_x}{f_c} = \frac{AUC_x \cdot V_x \cdot K_{elx} \cdot D_c}{AUC_c \cdot V_c \cdot K_{elc} \cdot D_x} \quad (1.29).$$

При $V_x = V_c$ и $K_{elx} = K_{elc} = K_{el}$ и $f_c = 1$ для в/в стандарта, получаем следующее уравнение биологической доступности:

$$\text{Б.Д.} = f_x = \frac{AUC_x \cdot D_c}{AUC_c \cdot D_x} \cdot 100 \% \quad (1.30).$$

$$\text{При равных дозах Б.Д.} = \frac{AUC_x}{AUC_c} \cdot 100 \% \quad (1.31).$$

Следует иметь в виду, что иногда даже при полном всасывании лекарственного средства, его концентрация в крови может не достигать максимального эффективного уровня, если скорость элиминации значительно выше скорости всасывания, то есть, площадь под плазменной кривой не характеризует терапевтическую эффективность. В этом случае уравнения (1.30) и (1.31) корректируют с помощью значений констант элиминации лекарственных веществ из исследуемой и стандартной лекарственных форм следующим образом:

$$\text{Б.Д.} = \frac{AUC_x \cdot D_c \cdot K_{elc}}{AUC_c \cdot D_x \cdot K_{elx}} \cdot 100 \% \quad (1.32)$$

и при равных дозах:

$$\text{Б.Д.} = \frac{AUC_x \cdot K_{elc}}{AUC_c \cdot K_{elx}} \cdot 100 \% \quad (1.33)$$

где K_{elx} - константа элиминации лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы,

K_{elc} - константа элиминации лекарственного вещества из стандартной лекарственной формы (внутривенное введение).

Рядом авторов предложены и другие способы определения биологической доступности, в которых используются величины плазменного и почечного клиренсов, средней равновесной концентрации лекарственного вещества в плазме, массы неизмененного вещества, экскретируемого с мочой и др.

Биологическая доступность является одним из важных критериев терапевтической эффективности лекарственных форм. В США требования по биодоступности и биоэквивалентности допускают колебания не более $\pm 25\%$.

ГФ XI ввела новый тест по определению биологической доступности лекарственных веществ из таблеток *in vitro*, который называется растворение или высвобождение лекарственных веществ из таблеток. Считается, что чем выше скорость и полнота высвобождения вещества из таблетки, тем более благоприятные возможности создаются для его всасывания и проявления максимального терапевтического эффекта. Другими словами предполагают, что имеет место корреляция между скоростью растворения лекарственного вещества и его биологической доступностью *in vivo*.

При энтеральном приеме лекарств (порошков, таблеток, растворов, эмульсий, суспензий и др.) всасывание является необходимым условием достижения рецепторов и действия лекарственных веществ.

Интенсивность всасывания определяется физическим состоянием и химической природой лекарственного вещества, его растворимостью в воде и липидах, строением, константой ионизации, величиной молекулярной массы, видом лекарственной формы, составом и природой вспомогательных веществ и др.

Механизм всасывания лекарственных веществ определяется также строением мембран клеток эпителия, выстилающего желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Мембраны клеток подразделяются на поверхностные (плазматические) и внутренние. Поверхностные мембраны клеток регулируют поступление в клетку молекул или ионов. В них находятся различные ферменты и рецепторы, природа которых зависит от особенностей данных клеток. На различных участках ЖКТ плазматические мембраны имеют различный химический состав.

Мембраны состоят из двух слоев глобулярных белков, способных сокращаться, между которыми располагается двойной слой фосфолипидов (фосфатидов) - сфингомиелинов, лецитинов, треоинфосфатидов и др. Внешняя поверхность биологических мембран покрыта мукополисахаридным слоем. Мембраны делятся на 4 типа.

1. Цельная мембрана.
2. Мембрана с носителями для транспорта определенных веществ.
3. Мембрана со специфическими носителями для осуществления активного транспорта против градиента концентрации с затратой энергии.

4. Мембраны, имеющие поры, через которые могут проникать молекулы воды, неэлектролиты и мелкие ионы.

Всасывание лекарственного вещества в ЖКТ представляет собой прохождение его через поверхностную мембрану, далее в пластины соединительной ткани и оттуда, наконец, в капилляры. Из капилляров лекарственное вещество переносится током крови или лимфы.

Главным этапом этого многоступенчатого процесса, определяющим скорость всасывания, является проникновение лекарственных веществ через поверхностную мембрану.

Всасывание осуществляется по следующим механизмам: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, облегченный активный транспорт, эндоцитоз (фагоцитоз и пиноцитоз).

Пассивная диффузия. Большинство лекарственных веществ всасывается путем пассивной диффузии, растворяясь в липидах мембраны и передвигаясь через нее. Скорость прохождения органических неэлектролитов зависит от коэффициента распределения липоид/вода. Чем выше липофильность, тем легче лекарственное вещество проникает через клеточную мембрану. Всасывание слабых электролитов зависит от pH среды и степени ионизации и достигает максимума, когда молекула не несет электрического заряда.

Конвективное всасывание. Этим механизмом всасываются небольшие молекулы с радиусом 4 ангстрема и менее через поры мембраны, наполненные водой. Вещества с молекулярной массой до 150 Д легко проникают через поры. Допустимым пределом являются соединения с молекулярной массой 400 Д. Эффективность конвективного всасывания (фильтрации) зависит от осмотического давления, вязкости жидкости, площади пор, их количества и толщины мембраны.

Активный транспорт. Носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом на наружной стороне мембраны и отдает лекарственное вещество в жидкую среду внутреннего компартимента. Затем свободный носитель возвращается к наружной стороне мембраны для дальнейшей транспортировки.

Активный транспорт характеризуется достаточно высокой специфичностью, однако возможна конкуренция за один и тот же механизм между различными веществами. Он может действовать против градиента концентрации с затратой энергии, но, как правило, имеет ограниченную мощность, проявляя тенденцию к насыщению.

Активным транспортом всасываются сахара, аминокислоты, триглицериды, гаммаглобулин, пиримидины (урацил), ионы железа, водорода, сердечные гликозиды, 5-флюоурацил, эстрадиол, тестостерон и др.

Облегченный активный транспорт. Скорость пассивной диффузии резко возрастает в присутствии определенных органических веществ, которые называются ионофорами. К ним относятся макроциклические антибиотики (грамицидин), валиномицин, аламетицин и др. Эти вещества повышают проницаемость мембран для катионов щелочных металлов, в частности, для ионов калия.

Эндоцитоз (фагоцитоз и пиноцитоз). И.И. Мечников в 1878 г. обнаружил, что лейкоциты могут заглатывать целую бактерию.

Эндоцитоз - это процесс транспорта твердых и жидких материалов из внеклеточного пространства внутрь клетки. Он подразделяется на фагоцитоз, когда клетки "заглатывают" твердые тела и на пиноцитоз, когда поглощаются капли жидких веществ.

Эндоцитоз - это специальная транспортная система, при которой клетки обволакивают маленькие твердые или жидкие частицы и поглощают их в виде вакуоли, имеющей сечение 750 ангстрем, которая отделяется от мембраны, переходит к противоположной мембране клетки и оттуда попадает в ток крови или лимфы.

Всасывание за счет пиноцитоза обнаружено для жирных кислот, глицерина, аминокислот, крахмала, поливинилхлорида, ликоподия, яиц паразитов, цветочной пыли, у молодых животных - ферритина, инсулина и др.

Лекарственные вещества могут одновременно всасываться различными путями, например, пассивной и конвективной диффузией и др. В этом случае говорят о комбинированной модели всасывания.

Влияние коэффициента распределения липоид/вода, рКа и степени ионизации на всасывание лекарственных веществ

Коэффициент распределения липоид/вода выражается уравнением

$$K = \frac{C_1}{C_2} \quad (1.34)$$

где C_1 - концентрация лекарственного вещества в липоидной фазе, C_2 - концентрация лекарственного вещества в водной фазе.

Чем выше коэффициент распределения K , тем больше скорость диффузии. В гомологических рядах лекарственных веществ всасывание через липоидную мембрану с увеличением коэффициента распределения возрастает. Лекарственные вещества, которые совершенно не растворимы в жирах, например, диалкилированные амиды, оказывают лечебное действие только при внутривенном введении.

Большинство лекарственных веществ представляют собой слабые кислоты или основания. Их способность к диссоциации характери-

зуются константой диссоциации K_a и выражается через pK_a как обратный логарифм константы ионизации $pK_a = -\lg K_a$ (2).

Связь между степенью ионизации и pH среды, в которой оно находится, выражается уравнениями Хендерсона-Хассельбаха:

$$pK_a - pH = \frac{C_n}{C_i} \quad (1.35) \text{ для кислот,}$$

$$pK_a - pH = \frac{C_n}{C_i} \quad (1.36) \text{ для оснований,}$$

где C_n - концентрация неионизированной формы вещества,

C_i - концентрация ионизированной формы вещества.

Лекарственные вещества, имеющие кислотный характер, всасываются главным образом в желудке, а лекарственные вещества основного характера всасываются в кишечнике. Самая низкая величина pK_a кислоты, позволяющая быстрое всасывание составляет примерно 3. Самая большая величина pK_a оснований, позволяющая быстрое всасывание составляет примерно 7,8.

Часть вторая
**ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Глава 2.1

**ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ТЕЛ, КЛАССИФИКАЦИЯ И
СМЕШИВАНИЕ ПОРОШКОВ**

В галеново-фармацевтическом производстве при изготовлении различных препаратов и готовых лекарственных средств часто возникает необходимость в измельчении органических и неорганических веществ в кусках.

Сутью процесса измельчения является уменьшение размеров кусков твердого лекарственного сырья или полуфабрикатов. Термин "измельчение" в галеновом производстве имеет обобщающее значение.

Для более точной характеристики процессов измельчения применяют также выражения – дробление, размалывание, порошокование, резка.

Дробление используется для измельчения хрупких материалов. В результате дробления образуются не однородные куски раздробленного материала.

Размалывание и порошокование преследует целью получить порошокобразный, однородный по внешнему виду продукт.

Резка применяется тогда, когда измельчение производится при помощи ножей или других режущих инструментов. Изрезанный материал характеризуется определенными размерами.

В перечисленных выше случаях измельчение осуществляется за счет приложения к ним механической силы, действующей против сил внутреннего сцепления измельчаемого материала.

Измельчение может производиться:

а) путем раздавливания – то есть приложения механической силы сверху прогрессивно;

б), в) путем скалывания - механическая сила прикладывается сверху и снизу внезапно;

г) разламывание - механическая сила действует сверху, между двумя нижними силами;

д) резание - механическая сила прикладывается сверху рывком. Поверхности острые, режущие.

е) — распиливание - разрушающая сила прикладывается зубьями под углом прогрессивно;

ж) — истирание, механическая сила прикладывается сверху и со стороны прогрессивно;

з), и) — жесткий удар, свободный удар, – механическая сила прикладывается сверху рывком.

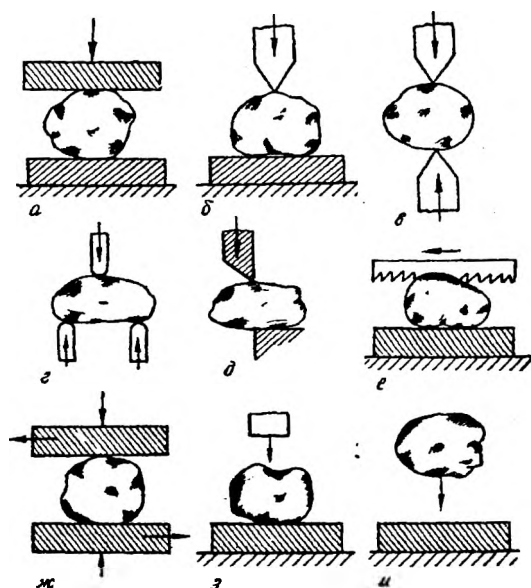


Рис. 2.1. Способы измельчения.

а — раздавливание; б, в — раскалывание; г — разламывание; д — резание; е — распиливание; ж — истирание; з — жесткий удар; и — свободный удар.

При измельчении лекарственные вещества должны сохраняться в неизменном виде. Процессы измельчения должны проводиться возможно экономичнее. Измельчать материал необходимо только до определенной степени. Не измельчать ничего лишнего. Соблюдать правила по охране труда и технике безопасности.

Основной характеристикой измельчения является степень измельчения i — отношение среднего размера частиц исходного материала к среднему размеру частиц измельченного материала (уравнение 2.1).

$$i = \frac{D_n}{D_x} \quad (2.1)$$

где i — степень измельчения; D_n — средний диаметр частиц до измельчения; D_x — средний диаметр частиц после измельчения.

Степень измельчения характеризуется также отношением удельных поверхностей или средних масс частиц исходного и измельченного материала.

По размерам (дисперсности) образующихся частиц различают пять классов измельчения от крупного до коллоидного (табл. 2.1).

Начальный размер частиц может составлять от 1000 мм до 2 мм, а конечный — соответственно от 250 до 0,001 мм.

Таблица 2.1.

Классы измельчения	$D_{н}$, мм	$D_{к}$, мм
Крупное	1000±200	250±40
Среднее	250±50	40±10
Мелкое	50±25	10±1
Тонкое	25±3	1±0,4
Коллоидное	0,2±0,1	до 0,001

По ГФ XI различают размер частиц порошков лекарственных веществ от 2,0 мм (крупный порошок) до 0,093 мм (наимельчайший порошок) и размер частиц растительного материала от 10,0 мм до 0,16 мм.

Материал, подлежащий измельчению, характеризуется комплексом свойств, куда входят: упругость, пластичность и хрупкость; твердость, прочность и др. Эти свойства определяют величину механической работы, затрачиваемой на измельчение.

Упругость – это свойство твердого тела обратимо восстанавливать свою форму после снятия деформирующих сил. Характеризуется пределом упругости, т.е. напряжением в кг/мм^2 , выше которого в теле появляются остаточные деформации, не исчезающие после снятия нагрузки. Предел упругости или модуль упругости E равен: для Al – 7200 кг/мм^2 ; для железа – $220\,000 \text{ кг/мм}^2$, для дерева вдоль волокна – $1000\text{--}1500 \text{ кг/мм}^2$.

Пластичность – состояние твердого тела, в котором оно способно сохранять изменение формы, вызванное воздействием внешних сил, после того, как силы сняты. Мерой пластичности является величина остаточной (пластической) деформации перед разрушением, выраженная обычно в процентах.

Хрупкость представляет обычно такое состояние тела, когда остаточные деформации невелики, либо не возникают вплоть до полного разрушения тела. Переход от состояния пластичности к состоянию хрупкости можно осуществить изменением температуры. Например, смолы перед измельчением охлаждают.

Твердость – это сопротивление местным деформациям поверхностных слоев материала.

Прочность – это сопротивление материала разрушению. Всякий процесс деформации, как упругой, так и пластической, при достаточном повышении напряжения заканчивается разрушением материала. Прочность характеризуется пределом прочности измеряемом в кг/мм^2 .

Прочность твердого тела определяется характером сил сцепления частиц и характером расположения этих частиц. Известно, что все твердые тела подразделяются на 2 большие группы: кристаллические и аморфные.

Кристаллические тела характеризуются правильной структурой расположения атомов, ионов или молекул в трех направлениях. Кри-

сталлические тела обладают анизотропией, которая проявляется в том, что механические, оптические, электрические и др. свойства кристаллов в общем случае зависят от направления.

Аморфные тела, например, смолы, камедесмолы и т.д. характеризуются отсутствием четко выраженного правильного характера расположения частиц. У аморфных тел частицы размещаются правильно небольшими группами. Кроме того, аморфные тела характеризуются отсутствием четко выраженной температурной точки плавления и обладают изотропностью – одинаковыми свойствами во всех направлениях.

Частицы аморфных и кристаллических веществ имеют различные типы связи: валентную (ковалентную), ионную, металлическую, Ван-дер-Ваальсову.

Эти типы связи определяют силы сцепления частиц твердого материала. Наиболее прочны вещества с валентной связью, например, алмаз ($200-400$ кДж/моль = энергия разрыва), наименее прочны межмолекулярные связи (Ван-дер-Ваальса) – $0,5-50$ кДж/моль.

Силы Ван-дер-Ваальса делятся на:

1. электростатические силы, действующие между диполями полярных молекул;

2. индукционные силы имеют также электрическую природу, однако отличаются тем, что одна молекула полярная, а вторая нет. Вторая молекула поляризуется под действием первой.

3. Дисперсионные силы имеют более сложную природу. Рассмотрим 1 электрон. Вследствие того, что он движется в среднем на некотором расстоянии от ядер, в молекуле в каждый определенный момент возникает диполь, который в случае электрически симметричной молекулы в среднем равен 0. Однако этот мгновенный диполь индуцирует диполь в другой молекуле. Такое же действие оказывают все другие электроны. Взаимодействие между мгновенными диполями молекул приводит к их притяжению. Дисперсионные силы – наиболее общие силы, действующие между любыми молекулами или атомами при больших расстояниях.

Таким образом, прочность определяется характером связи частиц и структурой. Однако, теоретически определенная прочность всегда отличается от экспериментальной или действительной. Например, теоретическое значение прочности для NaCl – 200 кг/мм², однако, экспериментально определенная прочность NaCl не превосходит $0,5$ кг/мм². Такое расхождение теории с опытом связано с присутствием в реальном твердом теле различных дефектов, микротрещин. Достаточно иметь трещину 1 мкм, чтобы прочность тела уменьшилась в 100 раз. Такие трещины могут возникнуть как в процессе образования, так и в процессе его пластической деформации, что особенно важно.

Чтобы измельчить какой либо продукт, надо выполнить определенную работу, т.е. затратить энергию.

Для выражения зависимости между затратой энергии и результатами измельчения предложен ряд гипотез и эмпирических соотношений. Двумя основными гипотезами является поверхностная и объемная.

Поверхностная гипотеза дробления была предложена Риттингером в 1867 г. Она справедлива для достаточно тонкого измельчения и может быть сформулирована следующим образом: работа, затрачиваемая при измельчении, прямо пропорциональна приросту поверхности измельчаемого материала.

$$A = K \Delta S \quad (2.2)$$

где A – работа; K – коэффициент (работа на создание 1 единицы поверхности); ΔS – прирост удельной поверхности.

Другими словами, работа измельчения прямо пропорциональна степени измельчения. Теория Риттингера обладает двумя недостатками:

1. Она основана на предположении, что дробимый материал до и после измельчения имеет кубическую форму.

2. Она не учитывает затраты энергии на упругие деформации.

Выясним, что такое упругие деформации. Каждое тело обладает известной прочностью, зависящей от строения и физико-химических свойств материала.

Под воздействием внешних сил тело начинает испытывать деформацию, то есть, происходит некоторое изменение его размеров и положения в пространстве.

Если после снятия внешней силы, тело приобретает прежние размеры и ориентацию, то это называется упругой деформацией. Если тело не восстанавливает своих размеров – то это будет пластическая деформация. Следствием пластической деформации является нарушение прочности тела и разрушение.

Вторая объемная гипотеза измельчения была предложена Кирпичевым в 1874 году и Киком в 1885 году. Она применима для грубого измельчения.

Согласно этой гипотезе, работа измельчения прямо пропорциональна величине разрушающих напряжений, объему дробимого куска и обратно пропорционально модулю упругости дробимого куска:

$$A = \frac{\delta^2 V}{2E} \quad (2.3)$$

где A – работа измельчения; δ – величина разрушающих напряжений; V – объем дробимого куска; E – модуль упругости.

Кроме этих соотношений предложены еще другие для выражения зависимости между работой и результатами измельчения: Бонда, Рундквиста, Чарльза, Ходакова и др.

Эти соотношения применяются для конструирования различных типов измельчительных машин.

Академиком П.А. Ребиндером предложена единая теория измельчения. Согласно этой теории, работа, затрачиваемая на измельчение, может быть выражена следующим уравнением:

$$A = \delta \Delta F + K \Delta V \quad (2.4)$$

где A – работа, затрачиваемая на измельчение; δ – удельная энергия единицы поверхности тела; ΔF – прирост поверхности после измельчения; K – удельная работа упругой и пластической деформации единицы объема твердого тела; ΔV – объем тела, подвергнувшегося измельчению.

Данное уравнение является частным выражением закона сохранения энергии. При крупном измельчении величина ΔF невелика. Поэтому работа измельчения пропорциональна в основном объему дробимого куска (теория Кика). При тонком измельчении величина ΔV невелика. Поэтому работа измельчения пропорциональна в основном приросту поверхности измельченного материала. То есть поверхностная и объемная теории измельчения являются частными случаями единой теории измельчения, предложенной П.А. Ребиндером.

В галеново-фармацевтическом производстве применяются различные машины для измельчения.

Для измельчения растительного материала применяются различные машины, в основе работы которых чаще всего лежит изрезывание растительного материала. К таким машинам относятся мельница ножевая, траворезки, корнерезки и др.

На рис. 2.2 изображена мельница ножевая РМ 120, состоящая из корпуса 1, электродвигателя 2, подставки 3, ротора 4, питающей воронки 5 с плунжером 6 и пульта управления.

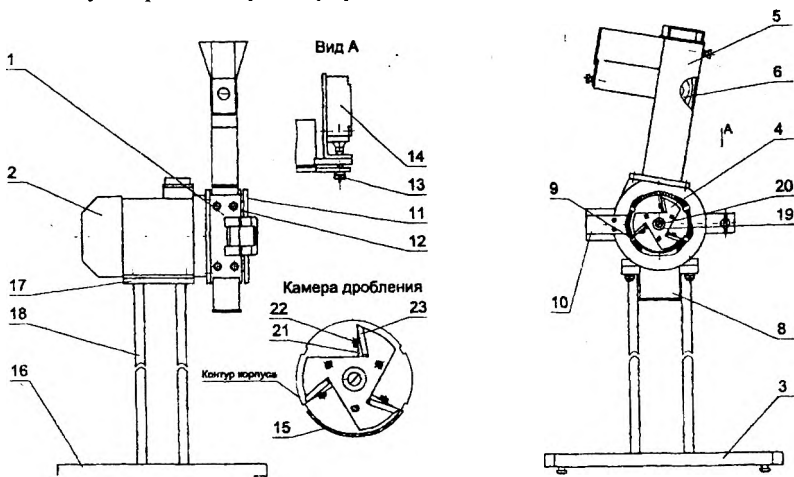


Рис. 2.2 Мельница ножевая РМ 120 (Россия, ООО Вибротехник)

1 - корпус, 2 - электродвигатель, 3 - подставка, 4 - ротор, 5 - питающая воронка, 6 - плунжер, 8 - нижний лоток, 9 - нож неподвижный, 10 - петля, 11 - крышка, 12 - прокладка, 13 - зажим, 14 - выключатель блокировочный, 15 - решетка, 16 - нижнее основание, 17 - верхнее основание, 18

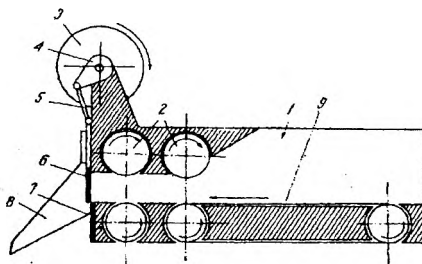


Рис. 2.4. Корнерезка с гильотинными ножами.

1 - лоток, 2 - подающие валики, 3 - шкив, 4 - кривошип, 5 - шатун, 6 - верхний нож, 7 - нижний нож, 8 - лоток, 9 - транспортер.

В верхней части корнерезки имеется шатунно-кривошипный механизм 4, 5. Он обеспечивает обратно-поступательное движение верхнего ножа 6. Нижний нож 7 является неподвижным. Ножи сделаны массивными, в результате чего усиливается режущее действие корнерезки. Для подачи сырья по лотку 1 имеется транспортер 9 и подающие валики 2. Измельченное сырье высыпается по лотку 8. Корнерезка приводится во вращательное движение с помощью шкива 3.

В последние годы при измельчении некоторых корней, например, солодкового и алтеевого, применяется так называемая прямоугольная резка. В результате такой резки сырье после измельчения имеет вид правильных кубиков. Измельченное таким образом сырье имеет красивый внешний вид. Такое измельчение не лишено и технологического смысла. Извлечения, полупрозрачные, например, из кубических кусочков алтеевого корня, более прозрачны, так как меньше вымывается крахмала.

Для прямоугольной резки увлажненные корни укладывают в специальные металлические ящики равномерным слоем. Затем в измельчительной машине корни выталкиваются из металлических коробок или кассет и надрезаются в двух плоскостях. Системой параллельно расположенных ножей разрезаются окончательно, высушиваются и перетираются вручную. Мелкая крошка и распавшиеся кубики отсеиваются.

Валковые дробилки, валки, вальцовки предназначены для измельчения хрупкого материала, когда желательно получить поменьше пыли.

Вальцовая дробилка (рис. 2.5) состоит из станины 1 и двух валков 4, оси которых находятся в опорах 3 горизонтально и параллельно друг другу. Валки изготавливаются из чугуна, стали, гранита и фарфора. Валки вращаются навстречу друг другу, захватывают дробимый материал, раздавливают и раскладывают его. Иногда валки вращаются не с одинаковой скоростью. В таком случае вместе с раздавливанием и раскалыванием происходит и истирание материала. В зависимости от требуемой степени измельчения регулируют зазор между валками. Если зазор будет больше, чем величина дробимого материала, то измельчения не будет. Материал просто будет просыпаться между валками.

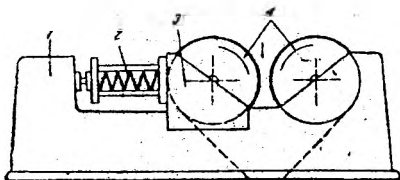


Рис. 2.5. Валковая дробилка.

1 - станина, 2- пружина, 3 - опора, 4 - валки.

Необходимым условием хорошего измельчения в валках является равномерная, непрерывная подача измельчаемого материала определенного диаметра. Расчеты показывают, что дробимые куски должны иметь размеры в 15-20 раз меньше диаметра валков. В противном случае куски будут скользить по верху валков и измельчения не будет.

Иногда валки делают не гладкими, а с рифленой поверхностью, то есть, с зубьями. Рифленые и зубчатые валки обеспечивают захват более крупных кусков в 5-10 раз меньше диаметра валков.

При измельчении в зазор между валками может попасть не дробимый кусок, например, металл. Чтобы предохранить валки от поломки, один валок укреплен подвижно. По специальным рельсам валок может отодвигаться со своей опорой. Когда не дробимый кусок пройдет между валками, сильная пружина 2 вернет его в исходное положение.

Скорость вращения валков 24-47 оборотов в минуту при диаметре 0,5-1,2 м.

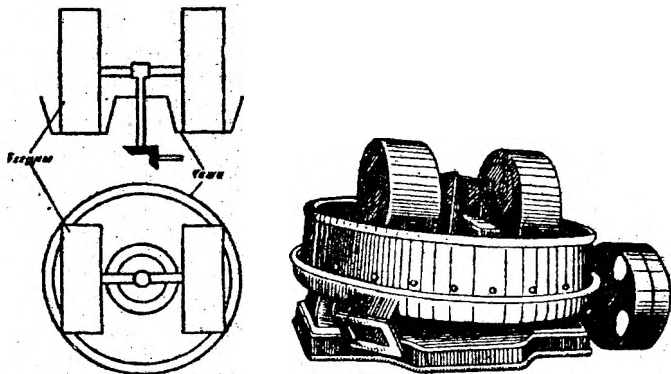


Рис. 2.6. Бегуны.

Для измельчения крупных материалов кроме валков применяются бегуны (рис. 2.6). Они состоят из двух тяжелых чугунных или гранитных цилиндров (или жерновов), помещенных на плоском круглом основании или тарелке. Бегуны соединены между собой и вращаются вокруг своей оси и по тарелке.

Измельчаемый материал подается на дно тарелки, раздавливается и истирается тяжелыми бегунами. Для равномерного измельчения мате-

риала перед бегунами обычно движутся две пластины, соскабливающие материал со стенок тарелки.

В некоторых конструкциях бегунов движется или вращается тарелка, а бегуны вращаются только лишь по собственной оси.

В зависимости от скорости вращения жерновов или бегунов различают быстроходные и тихоходные бегуны. К быстроходным относят те, которые вращаются со скоростью более 15 об/мин. Тихоходные вращаются со скоростью меньше 15 об/мин. Быстроходные бегуны отличаются небольшими размерами. С их помощью в 1 час можно измельчить до 0,5 т продукта.

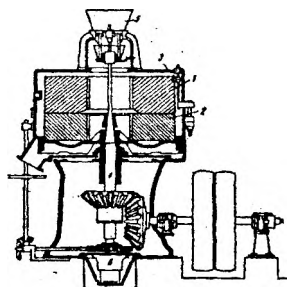


Рис. 2.7. Мельница с жерновами.

1- верхний жернов, 2 - нижний жернов, 3 - бандаж, 4 - главный вал, 5 - загрузочная воронка, 6 - подпятник.

Жернова (рис. 2.7) – это наиболее древний вид мельницы. Жернова известны еще за 1600 лет до н.э. и, по-видимому, являются самым древним изобретением.

Жернова в заводских условиях сейчас не применяются, однако используются на фабриках галеновом производстве.

Основной рабочей частью являются два каменных диска 1 и 2 с насечками, расходящимися веерообразно от центра. Эти каменные диски и называются жерновами. Естественные жернова делают из кварца, базальта или гранита – твердых силикатных камней. Существуют и искусственные камни.

Чаще диски располагаются друг над другом горизонтально. Щель между ними может регулироваться. Вращается, как правило, нижний жернов, но могут быть конструкции и с верхним вращающимся жерновом.

В верхнем жернове имеется отверстие, через которое засыпают сырье для измельчения из загрузочной воронки 5. Между жерновами оно измельчается за счет раздавливания и растирания, перемещается к периферии и собирается в приемник.

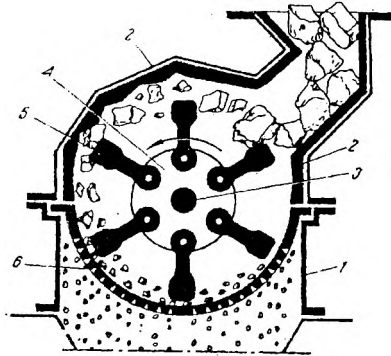


Рис. 2.8. Молотковая мельница.

1 - корпус, 2 - броневые плиты, 3 - вал, 4 - диск, 5 - молоток, 6 - колосниковая решетка.

Молотковые мельницы (рис. 2.8) имеют следующее устройство. На валу мельницы 3 укреплены несколько дисков 4. К этим дискам на шарнирах прикреплены так называемые молотки или металлические стержни 5. Вал с молотками помещен внутри корпуса мельницы 1. Причем, нижняя половина корпуса имеет ряд щелей и носит название колосниковой решетки 6.

Вал с молотками вращается с большой скоростью – до 1000 об/мин. Молотки в результате центробежной силы отбрасываются по радиусам. Измельченный материал подается через загрузочную воронку и под действием ударов молотков измельчается. Измельченный материал попадает на колосниковую решетку и просыпается в приемник. Молотковые мельницы широко применяются в фармацевтической промышленности, в основном для измельчения хрупких материалов.

Дисковые мельницы работают по принципу раскалывания ударом. Они состоят из двух типов дисков, снабженных рядом выступов, называемых кулачками, шпильками, штифтами и т. д.

Диски в мельницах, как правило, располагаются вертикально. В зависимости от того, какие выступы в дисках имеются (шпильки или штифты), дисковые мельницы подразделяются на две большие группы: дезинтеграторы и дисмембраторы.

Дезинтеграторы – это мельницы, в которых вращаются оба диска в разные стороны.

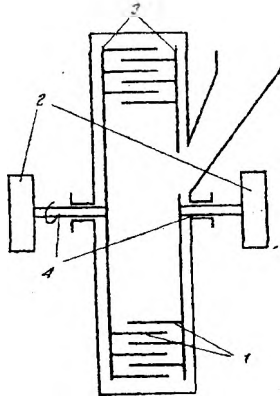


Рис. 2.9. Дезинтегратор.

1 - ударные штифты, 2 - шкивы, 3 - диски, 4 - валы дисков.

Диски 3 снабжены концентрическими рядами шпилек ли штифтов 1. Причем, ближе к периферии, число шпилек или их густота увеличивается, расстояние между ними уменьшается. В последнем ряду шпилек настолько много, что при вращении они выполняют функцию решетки.

В двух дисках шпильки расположены так, что ряд одного диска помещается между рядами другого. Валы дисков 4 приводятся во вращательное движение с помощью шкивов 2. Скорость вращения диска колеблется от 300 до 1000 об/мин. Материал, подлежащий измельчению, поступает через загрузочную воронку к центрам дисков. При вращении дисков под действием центробежной силы материал начинает двигаться в радиальном направлении, попадает на шпильки и между ними и измельчается силой удара.

Дисмембраторы построены так же, как и дезинтеграторы, с той лишь разницей, что здесь один диск со штифтами неподвижен, а другой вращается с большой скоростью – 2,5-3,0 тыс. об/мин.

К дисковым мельницам относится мельница эксцельсиор (2.10).

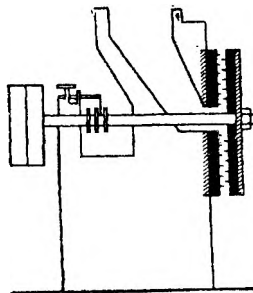


Рис. 2.10. Мельница эксцельсиор.

Она состоит из двух вертикально расположенных дисков, из которых один вращается, а второй неподвижен. Она имеет много общего с дисмембраторами, однако существенно отличается от них. В дисмембраторах измельчение является следствием многочисленных ударов об пальцы и штифты. В эксцельсиорах штифтов или пальцев нет. Вместо этого имеются на дисках рядами расположенные по кругу зубья. Причем, ряд зубьев одного диска входит между двумя рядами второго диска. Расстояние между дисками может изменяться, что позволяет получать порошки различной степени измельчения. Мельница эксцельсиор применяется в основном для измельчения растительного материала. Скорость вращения диска 250-300 об/мин. Недостатком является то, что на этой мельнице нельзя получить материал одинаковой степени измельчения.

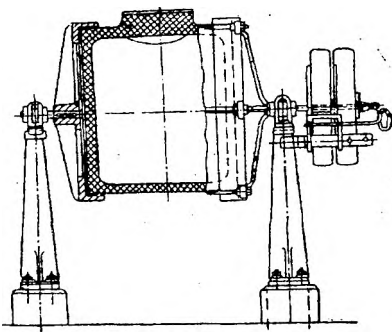


Рис. 2.11. Шаровая мельница.

Предназначены для получения очень тонких порошков органического и неорганического происхождения и для смешения порошкообразных продуктов.

Шаровая мельница (рис. 2.11) состоит из металлического или фарфорового цилиндрического барабана, закрывающегося крышкой. Внутри этого барабана загружаются металлические шары, причем обязательно одинакового диаметра, а также измельчаемый материал. Цилиндрический барабан с помощью приводного механизма приводят во вращательное движение. При вращении барабана с малой скоростью шары будут перекатываться медленно, поднимаясь на небольшую высоту. В этом случае они будут производить малую работу по измельчению материала.

При вращении барабана с большой скоростью возникает большая центробежная сила, в результате чего шары прижимаются к стенкам барабана и находятся по отношению друг к другу в относительном покое. В этом случае никакого измельчения не произойдет.

Необходимо подобрать такую скорость, когда шары будут подниматься почти к верху барабана, затем отрываться от стенки и падать вниз. То есть, масса шара должна быть несколько большей, чем центробежная сила.

При падении шаров и происходит измельчение за счет удара и затем истирания продукта между шарами и внутренней поверхностью барабана.

Рациональное число оборотов барабана шаровой мельницы n зависит от его диаметра и определяется следующим уравнением:

$$n = \frac{32}{\sqrt{D}} \text{ об/мин (2.5)}$$

где D – диаметр шаровой мельницы.

Диаметр измельчающих шаров должен быть в 5-10 раз больше первоначального размера измельчаемого материала.

Шаровые мельницы могут быть периодического и непрерывного действия.

Вибромельница (рис. 2.12) представляет собой разновидность шаровой мельницы.

Работа измельчения осуществляется истиранием и ударом.

В корпус 1 помещают шары и измельчаемый материал. Вращательное движение вала двигателя 9 через муфту 10 передается на дебалансный вал 6 с дополнительными дебалансами 8.

В результате этого корпус мельницы совершает частые круговые колебания в вертикальной плоскости. Мелющие тела вращаются, сталкиваются, скользят по стенкам корпуса. Кроме того, вся загрузка вращается вокруг центральной трубы 5 корпуса. Измельчаемый материал занимает все межшаровое пространство.

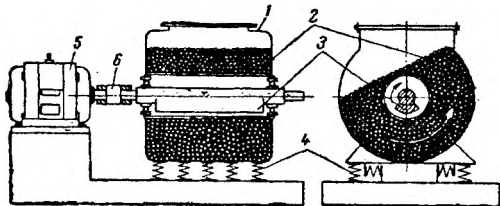


Рис. 2.12. Вибрационная мельница.

1 - корпус, 2 - шары, 3 - вал с дебалансом, 4 - пружины, 5 - электродвигатель, 6 - соединительная муфта.

Цилиндрический корпус мельницы 1 загружен на 80-90 % шарами 2 и измельчаемым материалом. При вращении вала с дебалансом 3 возникает вибрация корпуса мельницы. Под действием импульсов 100-3000 в минуту вращаются в сторону, обратную направлению вращения вала и

одновременно вращаются и сталкиваются. Благодаря этому происходит интенсивное измельчение материала, находящегося между шарами.

Вибрационную мельницу описанной конструкции наиболее целесообразно использовать для тонкого и сверхтонкого измельчения, от 1-2 мм до 50 мкм. Их изготавливают объемом от 0,001 м³ до 1 м³ с мощностью двигателя от 4,5 квт до 75 квт.

Струйные мельницы работают по принципу истирания, удара и истирания.

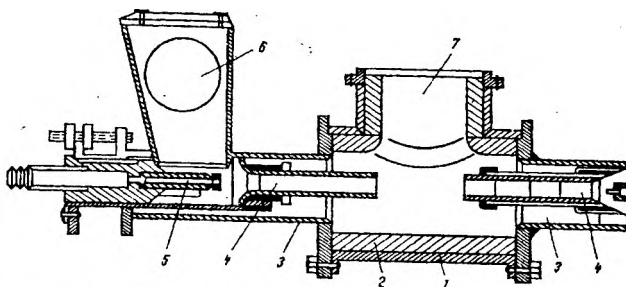


Рис. 2.13. Струйная мельница.

1 - камера измельчения, 2 - защитный слой камеры, 3 - питающие штуцера, 4 - разгонные трубки, 5 - сопло, 6 - приемная воронка, 7 - отводной штуцер.

Мельница, изображенная на рис. 2.13, предназначена для истирания материалов ограниченной твердости и волокнистости. Измельчение происходит за счет энергии потока газа, сжатого в компрессоре до 7-14 атм или перегретого пара. Исходный материал поступает в мельницу в виде частиц до 10 мм и приобретает большую скорость за счет энергии энергоносителя. При соударении частицы измельчаются до 50-100 мкм и выносятся из мельницы потоком газа через штуцер 7.

Просеивание

При измельчении любого материала, как правило, образуются частицы различного размера. Состав измельченного материала по величине частиц графически можно изобразить в виде следующей типичной кривой (рис. 2.14).

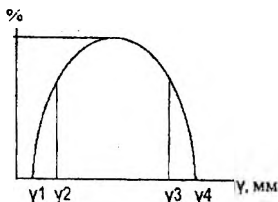


Рис. 2.14. График гранулометрического состава измельченного порошка

На оси ординат отложены весовые проценты частиц, а на оси абсцисс – их размеры в мм или микронах. Из кривой следует, что частиц наименьшего размера (от γ_1 до γ_2) небольшой процент. Максимальное количество частиц среднего размера (от γ_2 до γ_3) и небольшое количество частиц крупного размера (от γ_3 до γ_4).

В некоторых случаях эта разница по величине частиц не имеет значения, однако в большинстве случаев, особенно в заводском производстве необходимо отделение от измельченного материала частиц наиболее крупной и наиболее мелкой фракции, то есть, необходимо получить измельченный материал определенной величины.

Разделение материалов по размеру кусков или зерен называется классификацией.

Различают три вида классификации материалов:

1. Ситовая классификация или механическая классификация основана на разделении смеси фракции при помощи сита или грохота.

Эта классификация часто называется просто просеиванием или грохочением. В промышленности термины (понятия) просеивание и грохочение отождествляются. В галеново-фармацевтическом производстве под просеиванием понимают разделение частиц размером менее 3 мм, а под грохочением – разделение частиц размером более 3 мм.

2. Гидравлическая классификация – разделение смеси на фракции частиц, обладающих одинаковой скоростью падения в воде.

3. Воздушная классификация или воздушная сепарация – разделение смеси на фракции зерен, обладающих одинаковой скоростью падения в воздухе.

Классификация гидравлическая и воздушная основаны на различной скорости осаждения частиц различного диаметра и размера под действием силы тяжести. Существует много конструкций таких классификаторов. Один из них изображен на рис. 2.15.

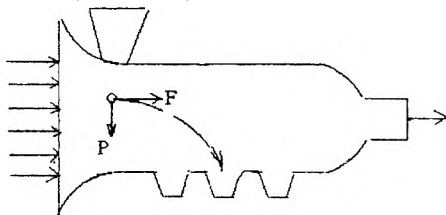


Рис. 2.15. Воздушный классификатор.

В фармацевтическом производстве в основном применяется процесс просеивания для разделения измельченного материала на фракции с одинаковым диаметром частиц.

Просеивание осуществляют с помощью сит. Сито – это плоская сетка или лист, снабженный отверстиями, соответствующая величина которых обеспечивает проход частиц требуемой величины.

При просеивании вместе с частицами оптимального размера проходят и частицы меньшего размера. Для отделения последних материал вновь просеивают, но теперь уже через сито с меньшими отверстиями, пропускающими только мелкие частицы.

Иногда измельченный материал просеивают через два сита сразу, причем сита расположены один под другим и имеют различные размеры отверстий. Эффект достигается тот же.

Сита изготавливают из шелковых или капроновых нитей, из стальной проволоки, из листового металлического полотна.

Во всех случаях материалы для изготовления сит нужно использовать такие, которые не вступают в химическое взаимодействие с просеиваемым материалом. Кроме того, сита должны обладать определенной прочностью.

Механизированные сита в зависимости от метода приведения их в движение разделяют на 3 типа:

1. качающиеся или сита-трясучки;
2. барабанные;
3. вибрационные: электровибрационные, инерционные, гирационные.

Качающееся сито (рис. 2.16) состоит из собственно сита, расположенного горизонтально или чаще под углом $4-5^{\circ}$ на роликах.

Приводится в возвратно-поступательное движение с помощью шатунно-кривошипного или шатунно-эксцентрикового механизма.

Сито совершает от 50 до 400 качаний в минуту при амплитуде колебаний от 5 до 200 мм.

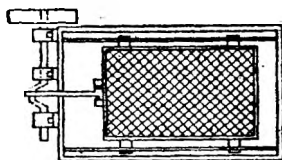
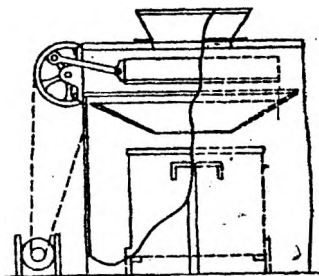


Рис. 2.16. Качающееся сито.

Под ситом устанавливается приемник для сбора просеянного материала.

Барабанные сита, применяемые в галеновом производстве, называются буратами (рис. 2.17).

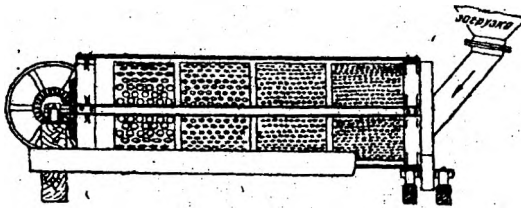


Рис. 2.17. Бурат.

Применяются сравнительно редко. Они представляют собой цилиндр или шестиугольную призму, расположенную под углом $2-9^\circ$ к горизонтальной поверхности. С одной стороны бурата расположена загрузочная воронка, а с другой – коническая зубчатая передача, посредством которой бурат приводится в движение от двигателя.

Поверхность цилиндра имеет много отверстий, через которые осуществляется просеивание. Чаще всего отверстия штампуются различного диаметра по участкам поверхности. У загрузочной воронки более мелкие, а далее более крупные. В таком случае происходит просеивание и одновременное деление измельченного продукта на ряд фракций. Естественно, что в этом случае сборники отделяют один от другого перегородками.

Вибрационные сита чаще всего применяются для просеивания тонких порошков. Они представляют собой разновидность качающихся сит. Амплитуда качания или обратно-поступательного движения не превышает 3 мм, частота колебаний – более 400 в минуту.

Вибрационные сита делятся на инерционные электровибрационные, гирационные и др.

Вибрационные сита настоящее время успешно вытесняют грохоты или сита других типов.

На рис. 2.18 изображено инерционное сито.

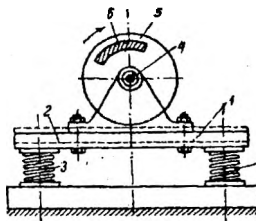


Рис. 2.18. Инерционное сито.

1 - короб, 2 - сито, 3 - пружины, 4 - вал, 5 - шкив, 6 - дебаланс.

- труба, 19 - шайба, 20 - винт, 21 - накладка, 22 - болт, 23 - нож подвижный.

Корпус 1 мельницы РМ 120 представляет собой толстостенную камеру с отверстиями для загрузки и разгрузки материала. В верхней части корпуса имеется площадка для крепления питающей воронки 5, к нижней части корпуса закреплена нижний лоток 8. На внутренней цилиндрической поверхности корпуса имеются четыре паза для установки неподвижных ножей 9. К корпусу с помощью петли 10 шарнирно прикреплена крышка 11, замыкающая камеру дробления. Прокладка 12 служит для уплотнения зазора между крышкой и корпусом. Крышка имеет зажим 13, выполненный в виде невыпадающего болта, который обеспечивает управление блокировочным выключателем 14. Внутри корпуса над разгрузочным отверстием расположена решетка 15.

Электродвигатель установлен на подставке 3, которая состоит из нижнего 16, верхнего 17 оснований и стойки 18.

Ротор, насажен на вал электродвигателя и закреплен на нем через шайбу 19 винтом 20. Поперечное сечение ротора имеет форму, близкую к трехлучевой. На каждом «луче» с помощью накладок 21 и болтов 22 установлен подвижный нож 23.

Мельница является аппаратом непрерывного действия. Материал, поступающий через вертикальный канал питающей воронки, попадает в камеру дробления, образованную внутренней боковой поверхностью корпуса, торцом электродвигателя и крышкой. Измельчение (резание) исходного материала происходит при прохождении частиц через зазор между ножом ротора и корпуса. Учитывая минимальную номинальную величину зазора между ними, внутри частицы появляются сдвиговые деформации, подобные возникающим при воздействии ножниц или ножа гильотины. Крупность продукта измельчения регулируется размером и формой отверстий в разгрузочной решетке. Производительность 50-60 кг/ч, мощность двигателя 1,1 квт.

Траворезки предназначены для измельчения растительного материала.

Перед измельчением растительное сырье необходимо очистить от земли, пыли и других посторонних примесей. Если измельчаются хрупкие растительные материалы, их необходимо сначала увлажнить (например, листья). Увлажняют водой в хорошо закрывающихся соудах, ящиках. После увлажнения листья легко разрезаются и не образуют крошку.

Твердые корни перед измельчением также размягчают с помощью воды. После измельчения сырье необходимо сразу высушить, так как при хранении во влажном состоянии оно может быстро заплесневеть и потерять свои лекарственные качества.

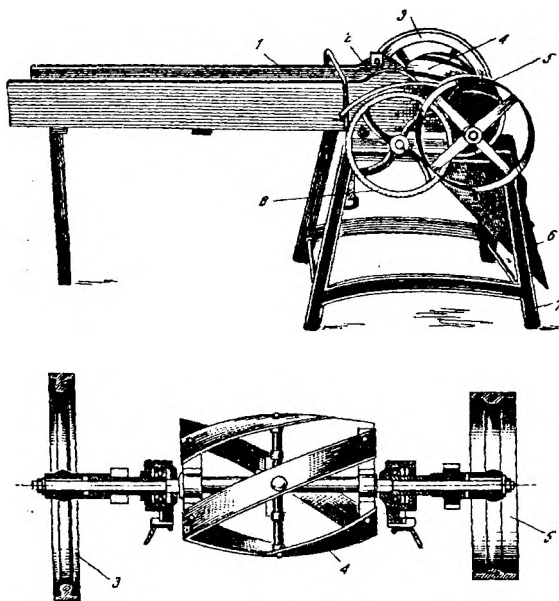


Рис. 2.3. Барабанная траворезка (соломорезка).

Барабанная траворезка (рис. 2.3) устроена следующим образом. На станине 7 укреплен длинный лоток 1, по которому поступает измельчаемое сырье. В верхней части станины в подшипниках закреплен вал. На валу размещаются дисковые ножи 4, укрепленные под углом 30° по отношению к валу. На валу также имеется маховое колесо 3 и шкив 5. С помощью шкива 5 траворезка с дисковыми ножами приводится в движение. Основной вал машины через зубчатую передачу 8 приводит в движение так называемые питающие валики 2, подающие сырье под ножи. После разрезания измельченное сырье падает вниз по лотку 6.

Производительность траворезки (соломорезки) РСБ - 300 кг/ч изрезанной травы при 400 об/мин.

В некоторых конструкциях траворезок измельченный материал попадает на сито-трясучку. Мелкие частицы отсеиваются, а однородный измельченный материал сходит с сита и собирается отдельно.

Для изрезывания плотных и деревянистых частей растений, например, корней и коры, применяется корнерезка с гильотинными ножами (рис. 2.4).

На валу 4 находятся два шкива 5, к которым приварены дебалансы. При вращении вала возникают центробежные силы инерции, под действием которых сито 2 сообщаются колебательные движения.

На рис. 2.19 изображено электро-вибрационное сито.

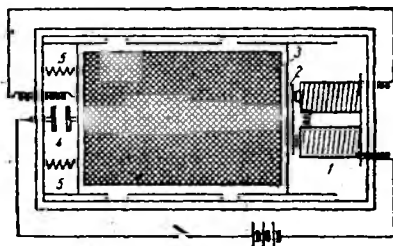


Рис. 2.19. Электровибрационное сито.

1 - электромагнит, 2 - якорь, 3 - сито, 4 - электрические контакты, 5 - пружины.

При пропускании постоянного тока электромагнит 1 притягивает якорь и с ним сито. При этом разрывается электрический контакт 4. Пружины 5 возвращают сито в исходной положение. Цепь замыкается и сито с якорем снова движется влево. Таким образом создаются колебательные движения электровибрационного сита

На рис. 2.20 изображена схема гирационного сита.

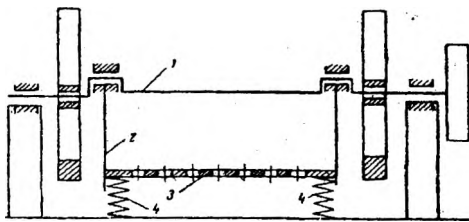


Рис. 2.20. Гиращионное сито.

1 - вал с двумя эксцентриками и двумя дебалансами, 2 - короб, 3 - сито, 4 - пружины.

Работает оно следующим образом. При вращении коленчатого вала сито 3 сообщаются частые вращательные движения. Кроме этого два дебаланса придают валу и ситу обратнo-поступательные движения, Таким образом сито движется по кругу и одновременно совершает обратнo-поступательные движения. Таким сложным движением обеспечивается эффективное просеивание.

На рис. 2.21 изображено вращательно-вибрационное сито модели ВС-2.

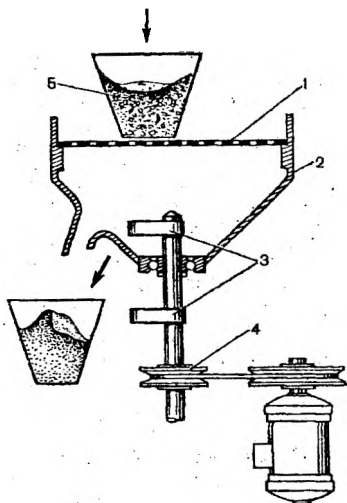


Рис. 2.21. Вращательно-вибрационное сито модели ВС-2.

1 - сито, 2 - конус приемника, 3 - дебалансы, 4 - ременная передача, 5 - бункер.

При вращении вала с двумя дебалансами 3, приваренными под различными углами к валу, возникают частые вращательно-колебательные движения сита 1 в вертикальной и горизонтальной плоскости. Просеиваемый порошок высыпается из бункера на сито, просеивается и собирается в приемник.

В настоящее время вибрационные сита практически вытеснили сита других типов.

Это объясняется следующими крупными достоинствами вибросит:

1. при высокой частоте колебаний его отверстия почти не забиваются материалом, т.е. устраняется недостаток, свойственный ситам других типов;

2. Более высокая производительность;

3. Пригодность для грубого и тонкого просеивания;

4. Компактность и легкость регулирования и смены сит;

5. Меньший расход энергии, чем у других сит.

Правила просеивания:

1. Просеивать материал сухим;

2. Соблюдать меры предосторожности при просеивании ядовитых веществ: заключать сито в непроницаемый кожух, открывать приемник после оседания пыли, работать в респираторах, обеспечить надежную вентиляцию, ионизацию воздуха;

При просеивании материала возникают трибоэлектрические явления, заключающиеся в электризации частиц за счет трения двух материалов – сита и просеиваемого. Это приводит к тому, что частички про-

сеиваемого материала приобретают одинаковый заряд и отталкиваются друг от друга, образуя пыль, плавающую в воздушной среде. Для борьбы с трибозлектрическими явлениями надо тщательно заземлять машины для ситовой классификации.

Смешивание сыпучих материалов

Смешивание относится к механическим процессам, обеспечивающим распределение частиц одного твердого материала среди частиц другого материала или среди частиц других материалов.

Важным результатом смешивания является равномерное распределение частиц различных веществ или растительных материалов в сыпучих смесях.

Иногда измельчение и смешивание проводится одновременно как один процесс. Это характерно для изготовления порошков в аптечных условиях.

В. Д. Козьминым (1970) доказано, что при приготовлении сложных порошков в аптеках более рационально измельчать смесь медикаментов, чем последовательно измельчать отдельные ингредиенты. Однако трудно порожкуемые вещества рекомендуется измельчать отдельно.

Для оценки равномерности смешивания сложных порошковых смесей им был предложен коэффициент неоднородности K_n , представляющий отношение стандартного отклонения S при статистической обработке результатов к среднему содержанию X_{cp} ингредиента в смеси в процентах.

$$K_n = \frac{100}{C_0} \sqrt{\frac{\sum C_i - C_0}{n-1}} = 100 \frac{S}{X_{cp}} \quad (2.6)$$

где $C_0 = X_{cp}$ - среднее содержание ингредиента в порошковых смесях, C_i - содержание ингредиента в отдельной порошковой смеси, n - объем выборки (количество порошковых смесей), S - стандартное отклонение.

Нами предложено использовать для оценки равномерности смешивания порошков коэффициент однородности $K_{од}$, величину, обратную коэффициенту неоднородности В.Д. Козьмина.

$$K_{од} = \frac{X_{cp}}{100S} \quad (2.7)$$

где X_{cp} - среднее содержание (концентрация) ингредиента в порошковой смеси, S - стандартное отклонение.

Достоверность t коэффициента $K_{од}$ находят по формуле $t = K_{од} \sqrt{n}$, где n - объем выборки и сравнивают с данными таблицы Стьюдента.

Преимуществом коэффициента однородности смешивания $K_{од}$ является то, что эта абсолютная величина ($K_{од} > \frac{t}{\sqrt{n}}$) прямо пропорциональна степени равномерности распределения ингредиента в порошко-

вой смеси, то есть пропорциональна точности дозирования в сложных порошках. Чем больше абсолютная величина $K_{ол}$, тем выше точность дозирования.

Качество смешивания обеспечивается при предельном соотношении ингредиентов 1:50. Оптимальным соотношением считается от 1:1 до 1:20.

Смешивание твердых материалов широко используется при изготовлении порошков, сборов, гранул, таблеток, драже, карандашей, суппозитория и др.

На фармацевтических предприятиях часто используют смесители периодического действия с вращающимся корпусом (барабанные), лопатные или гравитационные смесители.

На рис. 2.22 изображено несколько видов смесителей с вращающимся корпусом.

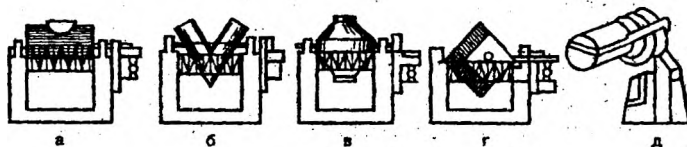


Рис. 2.22. Смесители с вращающимся корпусом.

а - шаровая мельница, б - V-образный смеситель, в - двухконусный смеситель, г - кубический смеситель, д - турбула.

Корпус подобных смесителей может быть цилиндрическим, кубическим, призматическим. Для лучшего перемешивания внутри корпусов часто укрепляют перегородки различного размера и формы.

Для обеспечения равномерности смешивания требуют длительной работы, в пределах одного или нескольких часов.

На рис. 2.23 изображен наиболее часто используемый в фармацевтическом производстве червячно-лопастной (двухвальный) смеситель.

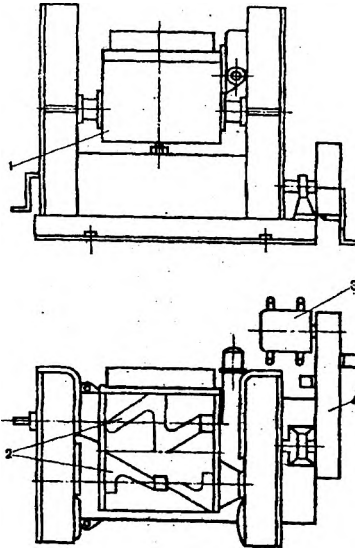


Рис. 2.23. Червячно-лопастной смеситель.

1- корпус смесителя, 2 - сигмообразные лопасти, 3 - электродвигатель, 4 - редуктор.

В корпусе 1 вращаются в противоположном направлении две сигмообразные лопасти (вала) с различными скоростями. Одна вращается со скоростью 17-24 об/мин, а вторая со скоростью 6-11 об/мин.

Корпус имеет рубашку для охлаждения и нагревания порошковой смеси. Для безопасной работы корпус смесителя закрывается крышкой с электроблокировкой привода.

На рис. 2.24 изображен гравитационный ударно-распылительный смеситель.

Гравитационный ударно-распылительный смеситель не имеет движущихся частей. Предназначен для смешивания достаточно-сыпучих материалов. Известно, что равномерность смешивания быстро достигается в тонких слоях.

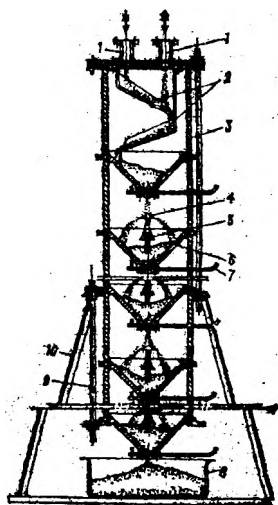


Рис. 2.24. Гравитационный ударно-распылительный смеситель.

1 - приемный патрубки, 2 - наклонные желоба, 3 - корпус, 4 - отражатель, 5 - винтовое крепление, 6 - конусообразное днище, 7 - задвижка, 8 - приемник, 9 - стяжной болт, 10 - станина.

В данном смесителе обеспечивается этот принцип смешивания, когда через патрубки 1 равномерно, тонкими слоями подаются в смеситель хорошо текучие порошки, у которых угол естественного откоса $\alpha < 40^\circ$. Двигаясь по наклонным желобам 2 и поверхностям ударно-распылительных наконечников (отражателей) 4 порошки быстро и равномерно смешиваются.

ГИДРОМЕХАНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ. ОСНОВЫ ГИДРАВЛИКИ

Гидромеханика изучает процессы равновесия и движения в жидкостях или газах, а так же процессы образования и разделения неоднородных смесей.

Жидкость или газ - это такие физические состояния веществ, которые характеризуются свойством текучести при приложении к жидкости или газу небольших усилий.

В фармацевтической технологии к жидкостям и газам относят собственно жидкости и газы, а так же гомогенные и гетерогенные системы, в которых жидкости или газы являются дисперсионными средами (растворители, растворы, эмульсии, суспензии, комбинированные системы, газы и газовые смеси, ингаляции, аэрозоли и т.п.).

Законы равновесия жидкостей и газов изучает гидростатика, а законы их движения - гидродинамика. При этом используется понятие идеальной и реальной жидкости.

Идеальная жидкость не сжимается, не обладает вязкостью и не меняет плотности при изменении температуры.

Реальная жидкость так же практически не сжимается, однако обладает определенной вязкостью и плотностью, изменяющиеся при колебаниях температуры.

Газы относят к упругим жидкостям, объем которых зависит от температуры и давления, и определяется уравнением газового состояния.

Под равновесием жидкостей в гидростатике понимают идеальные жидкости в состоянии абсолютного покоя или относительного покоя, (движущиеся в пространстве), в которых отсутствует перемещение ее частиц относительно друг друга.

На жидкость в состоянии покоя действуют сила тяжести и давление. Удельная потенциальная энергия во всех точках покоящейся системы есть величина постоянная.

Жидкость оказывает давление на дно и стенки сосуда, а так же на поверхность тела, погруженного в нее.

Давление в любой точке неподвижной жидкости равно сумме внешнего давления и столба жидкости над этой точкой.

Давление на дно сосуда находят по уравнению Паскаля:

$$P = P_0 + \rho g H \quad (2.7)$$

где P_0 - внешнее давление над жидкостью, ρ - плотность жидкости, g - ускорение силы тяжести, H - высота столба жидкости, м.

Давление на стенки сосуда зависит от высоты столба жидкости H . Давление, создаваемое внешними силами, в любой точке несжимаемой

жидкости передается жидкостью одинаково во всех направлениях.

В сообщающихся сосудах, находящихся под одинаковым внешним давлением, независимо от формы и поперечного сечения сосудов уровень высоты одинаков, а у разнородных, не смешивающихся жидкостей обратно пропорционален плотностям этих жидкостей.

Жидкости характеризуются такими показателями как вязкость, плотность, удельный объем, поверхностное натяжение и др.

Вязкость - это внутреннее трение между слоями жидкости при их перемещении с различными скоростями. Вязкость находят по уравнению Ньютона:

$$P_{\text{тр}} = \mu F \frac{dw}{dn} \quad (2.8), \text{ откуда } \tau = \frac{P_{\text{тр}}}{F} = \mu \cdot \frac{dw}{dn} \quad (2.9).$$

где $P_{\text{тр}}$ - сила трения, Н; μ - вязкость (динамический коэффициент вязкости, Н·с/м²); w - скорость слоя жидкости; n - расстояние между слоями, $\frac{dw}{dn}$ - градиент скорости; $\tau = \frac{P_{\text{тр}}}{F}$ - напряжение сдвига.

Уравнению (2.8) подчиняются низкомолекулярные жидкости с относительно не высокой вязкостью (ньютоновские жидкости). К ним относятся вода, растительные масла, минеральные масла, спирты, жидкие полиэтиленоксиды, кремнийорганические жидкости (эсилон-4, эсилон-5, и др. Зависимость между напряжением сдвига (τ) и градиентом скорости ($\frac{dw}{dn}$) у ньютоновских жидкостей выражается прямой линией, тангенс угла наклона которой является динамической вязкостью (μ).

Растворы ВМС, мази и другие жидкости, у которых вязкость зависит не только от параметров состояния, но и величины напряжения сдвига (τ), не подчиняются уравнению 2.8 (неньютоновские жидкости).

Кривые течения различных типов неньютоновских жидкостей представлены на рис. 2.25.

К псевдопластическим жидкостям (кривая 2) относятся растворы ВМС, которые начинают течь при самых малых значениях τ . Кривая (2) описывается уравнением $\tau = \mu_k \frac{dw}{dn}$ (2.10), где μ_k называется коэффициентом кажущейся вязкости. У псевдопластических жидкостей коэффициент кажущейся вязкости μ_k уменьшается с увеличением градиента скорости $\frac{dw}{dn}$.

К бингамовским жидкостям (1) относятся высоковязкие гетерогенные системы, такие как суспензии, эмульсии, мази, пасты.

Кривая (1) описывается уравнением (2.11), указывающим на то,

$$\tau - \tau_0 = \mu \frac{dw}{dn} \quad (2.11),$$

что бингамовские жидкости текут как ньютоновские при $\tau > \tau_0$. При $\tau > \tau_0$ они не текут и только деформируются.

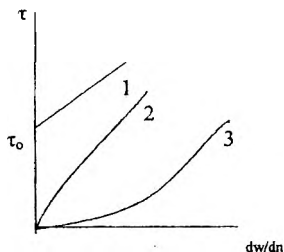


Рис. 2.25 Кривые течения неньютоновских жидкостей.

1 - бингамовские пластичные жидкости, 2 - псевдопластичные жидкости, 3 - дилатантные жидкости.

Кривая (3) характерна для дилатантных жидкостей (высококонцентрированных суспензий), у которых кажущаяся вязкость μ_k возрастает с увеличением градиента скорости $\frac{dw}{dn}$. Кривая (3) также описывается уравнением (2.10).

Среди неньютоновских жидкостей есть такие, у которых кажущаяся вязкость μ_k зависит не только от напряжения сдвига, но и его продолжительности. По времени (длительности) действия напряжения сдвига (τ) на структуру жидкости они подразделяются на тиксотропные и реопектантные.

Тиксотропные жидкости в состоянии покоя не обладают текучестью. Однако при продолжительном воздействии достаточного напряжения сдвига (τ) тиксотропные жидкости приобретают хорошую текучесть вследствие разрушения внутренней структуры. После снятия напряжения структура восстанавливается и тиксотропные жидкости перестают течь.

Реопектантные жидкости отличаются тем, что их текучесть с увеличением продолжительности воздействия напряжения τ - снижается.

К тиксотропным системам относятся многие мази. Они способны разжижаться при достаточно интенсивных механических воздействиях (перемешивании, встряхивании) и отвердевать (терять текучесть) при пребывании в покое.

Такие мази являются структурированными дисперсиями, состоящими из двух фаз (твердой и жидкой).

Твердые частицы образуют пространственный структурный каркас. Например, частицы твердых парафинов, вазелина, твердых фракций жиров, восков, твердых мыл, эмульгатора Т 2, других ПАВ, лекарственных веществ.

Эти частицы соприкасаются лишь в отдельных точках через тончайшие прослойки жидкой среды, образуя межмолекулярные связи.

При механических воздействиях межмолекулярные связи разрушаются, а в состоянии покоя вновь восстанавливаются. Это может происходить многократно, например в системах крахмал-вода или глина-вода.

Реологические свойства мазей как тиксотропных систем изучают с помощью вискозиметров (РВ-8, реотест-2) и пластометров (К-2). В основе расчетов лежит закон Ньютона (уравнение 2.8).

Еще одной группой неньютоновских жидкостей являются вязкоупругие или максвелловские жидкости (смолы, тестообразные массы), которые текут под воздействием напряжения τ , но после снятия напряжения частично восстанавливают свою форму.

Плотность жидкости - это масса единицы объема вещества.

Движение реальной жидкости может быть ламинарным и турбулентным. При ламинарном движении (лат. *lamina* - полоска) жидкости, газа в общем потоке все частицы движутся параллельно и прямолинейно. При турбулентном движении (лат. *turbulentus* - вихревой) в общем потоке отдельные частицы движутся криволинейно, с завихрением, что приводит к перемешиванию жидкости при ее движении по трубопроводу.

Переход от ламинарного движения к турбулентному характеризуется критерием Рейнольдса

$$Re = \frac{Wd\rho}{\mu} \quad (2.12)$$

где W - скорость потока жидкости, м/с; d - диаметр трубопровода, ρ - плотность жидкости кг/м^3 ; μ - динамический коэффициент вязкости, Па·с.

При $Re < 2300$ - поток движется ламинарно; при $Re = 2300-10000$ - переходная область, при $Re > 10000$ поток жидкости движется турбулентно.

При турбулентном движении жидкости в трубе различают две зоны. В центральной зоне или ядре потока происходит собственно турбулентное движение. В периферической зоне, около внутренней стенки трубы, в так называемом гидродинамическом пограничном слое, толщиной в доли мм, происходит ламинарное движение жидкости. У самой стенки трубы скорость движения жидкости равна нулю. Ламинарный слой существенно влияет на процессы тепло и массообмена. Между турбулентным ядром и ламинарным слоем существует переходная зона. Четких границ между зонами не существует.

При установившемся движении сплошного потока жидкости (нет пустот) и герметичности трубопровода (нет утечки) через поперечное сечение в любом месте трубы в единицу времени протекает один и тот же объем жидкости. При изменении поперечного сечения трубопровода

скорость движения жидкости обратно пропорциональна площади сечения.

Пленочное течение жидкостей. Многие массообменные процессы (абсорбция, выпаривание, ректификация) ускоряются при движении жидкостей в аппаратах в виде тонких пленок. В этом случае многократно увеличивается поверхность жидкости и, следовательно, площадь соприкосновения с другими жидкими или газообразными фазами массообменного процесса. Вследствие этого скорость диффузионных процессов резко возрастает.

При величине критерия Рейнольдса $Re=20-120$ наблюдается ламинарное течение пленки с гладкой поверхностью. При увеличении Re до $1600-2000$ сохраняется ламинарное течение пленки, однако поверхность пленки становится волнообразной. При $Re >2000$ происходит турбулентное течение пленки.

Движение пленки под действием силы тяжести и потока газа ($15-30$ м/с) сверху вниз приводит к взаимодействию фаз, увеличивает скорость движения пленки и уменьшает ее толщину. При изменении направления движения потока газа на вертикальное ($5-10$ м/с), пленка сначала останавливается, а затем при скорости потока газа $10-15$ м/с начинает двигаться вверх вместе с газом. При дальнейшем возрастании скорости газового потока ($15-40$ м/с) начинается брызгоунос с поверхности пленки.

В отдельных процессах фармацевтической технологии жидкость движется вертикально вниз через неподвижные зернистые слои осадков, намывных слоев, адсорбентов, насадочных тел или через пористые перегородки.

Зернистый слой характеризуется размером частиц, удельной поверхностью и порозностью.

Удельная поверхность (α , m^2/m^3) - это отношение суммарной площади (поверхности) зерен к единице его объема.

Порозность (ϵ , m^3/m^3) - это объем свободного пространства между частицами в единице объема зернистого слоя. В среднем порозность составляет $0,3-0,45$ всего объема зернистого материала.

Суммарное поперечное сечение каналов в зернистом материале называется эквивалентным диаметром (d_s). Его находят делением $1/4$ части свободного объема слоя (порозности) на величину удельной поверхности зернистого материала.

Скорость движения жидкости в каналах слоя определить трудно. Поэтому вместо истинной скорости пользуются так называемой фиктивной скоростью течения жидкости.

Фиктивная скорость (w_0) равна отношению объема вытекающей жидкости ко всей площади поперечного сечения зернистого слоя.

Гидравлическое сопротивление зернистого слоя Δp при ламинарном движении жидкости находят по уравнению:

$$\Delta p = \frac{150\varphi_{\Phi}(1-\epsilon)^2 H \mu w}{\epsilon^3 d^2} \quad (2.13)$$

где φ_{Φ} - коэффициент формы частиц зернистого слоя, ϵ - порозность слоя, H - высота слоя, μ - вязкость жидкости, w_0 - фиктивная скорость, d - диаметр частиц зернистого слоя.

При движении жидкости через слой зернистого материала турбулентность развивается раньше, чем по трубам, при $Re > 50$.

С увеличением скорости жидкости турбулентность и гидравлическое сопротивление возрастают.

Величина порозности ϵ возрастает при уменьшении поперечного сечения аппаратов с зернистым слоем за счет пристеночного эффекта. Порозность у стенки аппарата всегда больше, чем в центре. Это приводит к изменению скоростей в потоке жидкости. В центре скорости меньше, а у стенок больше, так как там больше доля свободного объема и меньше сопротивление. Пристеночный эффект может привести к неравномерности распределения жидкости при ее пленочном течении.

Псевдооживление. В фармацевтической технологии определенное место занимают процессы, в которых жидкость (чаще газ) движется через зернистый слой не сверху вниз, как было описано выше, а наоборот снизу вверх.

При небольших скоростях движения газа (жидкости) зернистый слой остается неподвижным.

При постепенном возрастании скорости потока газа сопротивление зернистого слоя становится равным массе этого слоя, частички приобретают состояние невесомости и приходят в хаотическое движение. Весь зернистый слой приобретает свойства капельной жидкости и называется псевдооживленным или ложнооживленным слоем.

При дальнейшем возрастании скорости потока газа частички зернистого слоя начинают перемещаться в направлении движения потока газа, происходит перемещение зернистого слоя в пространстве или пневмотранспортирование.

Псевдооживление используется в производстве гранул, таблеток, капсул, а так же при сушке растворов, экстрактов и других жидкостей. Оно интенсифицирует и удешевляет тепло- и массообменные процессы.

Псевдооживленный слой, как и любой зернистый слой характеризуется выше описанными показателями: гранулометрическим составом (монодисперсным и полидисперсным), удельной поверхностью (α), порозностью (ϵ), сопротивлением слоя или перепадом давления газа на каждый метр высоты псевдооживленного слоя (Δp).

Зависимость гидравлического сопротивления слоя или перепада давления Δp от скорости оживающего агента (газа) представлена на рис. 2.26.

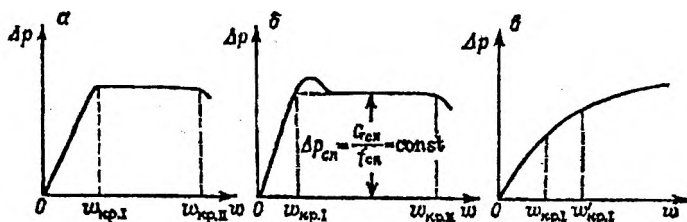


Рис. 2.26 Кривые псевдооживления

а – идеальная; б – реальная для монодисперсной смеси частиц; в – реальная для полидисперсной смеси частиц.

Характер взаимодействия оживающего агента со слоем зернистого материала зависит от скорости движения газа. Здесь можно выделить три режима (рис. 2.26). При возрастании скорости потока газа от ω_0 до $\omega_{кр.1}$ (кривые а, б) происходит фильтрация газа через слой неподвижного зернистого материала. Пик давления (кривая б) обусловлен затратами энергии на преодоление сил сцепления частиц между собой и внутренней поверхностью аппарата. Высота пика зависит от толщины зернистого слоя, конфигурации и характера поверхности частиц, поперечного сечения аппарата (цилиндр или конус) и влажности материала. В пределах изменения скорости потока газа от $\omega_{кр.1}$ до $\omega_{кр.2}$ псевдооживленный слой (кривые а, б), сохраняется, сопротивление его постоянное. При дальнейшем возрастании скорости потока газа при $\omega > \omega_{кр.2}$ начинается унос частиц и сопротивление слоя снижается.

Кривая псевдооживления (а) характерна для слоя частиц одинакового размера при отсутствии какого либо взаимодействия частиц друг с другом и поверхностью аппарата; кривая (б) характерна для слоя частиц одинакового размера; кривая (в) - для реальной смеси частиц различного размера. Полидисперсный слой (кривая в) характеризуется постепенным переходом в псевдооживленное состояние без пика давления.

ЭНЕРГИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПРОЦЕССАХ

Для каждого производственного процесса помимо затрат труда, исходных материалов, аппаратов и машин, при помощи которых осуществляются процессы, необходима энергия для обработки материалов. Чаще всего используется электрическая и тепловая энергия. Например, чтобы изготовить ампулы для инъекционных растворов, необходимо привести в движение с помощью электродвигателя полуавтомат типа Амбег. Зная мощность мотора и время работы, легко определить потребность в электроэнергии на день, месяц, год и т.д.

Процессы, скорость протекания которых определяется скоростью подвода и отвода тепла (нагревание, охлаждение, выпаривание), называются тепловыми процессами.

Тепловые процессы, теплообмен имеют исключительно важное значение для проведения процессов выпаривания, сушки, перегонки и др.

Теплообмен может протекать между телами самопроизвольно или с затратой механической работы. Тепло передается без затрат работы извне только от тел с высшей температурой. Это положение является основным для осуществления теплопередачи, так как согласно второму закону термодинамики переход тепла от тела с низкой температурой к телу, обладающему более высокой температурой, невозможен без затраты механической работы.

Среди тепловых процессов основное место занимает процесс передачи тепла от его источников к обрабатываемому материалу. Такими источниками являются раскаленные или горячие твердые тела, жидкости или газы.

Процесс переноса тепла от одного теплоносителя к другому через разделяющую стенку или от стенки к стенке через среду называется теплопередачей.

Теплоносители представляют собой жидкости и газы, причем, в зависимости от их температуры носят название – холодный или горячий теплоноситель. Понятно, что горячим называется тот, который имеет более высокую температуру и отдает тепло, а холодный имеет более низкую температуру и принимает тепло.

Переход тепла или теплопередача из одной части пространства в другую может происходить тремя различными путями, а именно: теплопроводностью, излучением и конвекцией или теплоотдачей.

Теплопроводность подчиняется закону Фурье. Этот вид теплообмена возможен при условии тесного соприкосновения между отдельными частичками тела и заключается в том, что тепловая энергия распространяется внутри тела от одной частицы к другой, соседней, находящейся поблизости, вследствие их колебательного движения. То есть, те-

плопроводность объясняется тепловым движением структурных частиц (молекул, атомов, свободных электронов) вещества.

Теплопроводность наблюдается не только в твердых телах, но и в газах и жидкостях при условии, если в массе жидкости или газа отсутствует взаимное перемещение отдельных частиц. При этом, тепло, распространяющееся путем теплопроводности внутри тела, может пройти все его слои от внешней поверхности к противоположной, а затем распространиться далее в другую среду также путем теплопроводности или путем излучения.

В качестве примера рассмотрим теплообмен через стенку теплообменного аппарата (рис. 2.27).

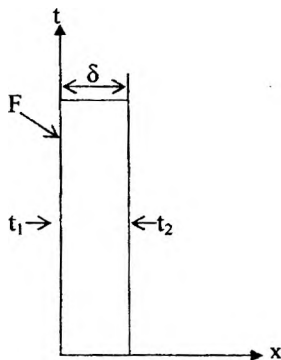


Рис. 2.27 Передача тепла теплопроводностью через плоскую стенку.

Левая поверхность ее соприкасается с горячими продуктами сгорания топлива и имеет температуру t_1 , а правая омывается водой и имеет температуру t_2 . Температура в стенке снижается в направлении оси x . Свободные электроны и свободные атомы кристаллической решетки слева от плоскости F обладают большей энергией теплового движения, чем справа, в зоне низких температур. В результате их столкновения часть тепловой энергии непрерывно передается через плоскость слева направо. Чем сильнее различаются температуры слева направо от плоскости F , тем больше при прочих равных условиях передается тепла через единицу площади.

Количество тепла, передаваемое путем теплопроводности через толщу однородного плоского тела, нагреваемого с одной стороны, выражается следующим уравнением французского ученого Фурье (1822):

$$dQ = -\lambda dF \frac{Dt}{dl} \cdot dt \quad (2.14)$$

$$\text{или } Q = \lambda \cdot F \frac{t_1 - t_2}{\delta} \tau \quad (2.15)$$

где dQ – количество тепла, передаваемое теплопроводностью в Дж; λ – коэффициент теплопроводности, Вт/м·К; dF – элементарная по-

верхность нагрева, m^2 ; dt/dl – температурный градиент; $l=\delta$ – толщина стенки.

Знак (–) показывает, что тепло перемещается в сторону падения температуры.

Закон Фурье. Количество тепла dQ , передаваемое теплопроводностью через плоскую стенку dF , за время dt пропорционально коэффициенту теплопроводности материала стенки λ , площади стенки dF , и температурному градиенту $\frac{dt}{dl}$.

Коэффициент теплопроводности λ показывает, какое количество тепла в $Вт \cdot м \cdot град$ или $Дж/м \cdot с \cdot град$ проходит вследствие теплопроводности через $1 м^2$ поверхности за время 1 час при разности температур 1 К, приходящейся на 1 м толщины поверхности. То есть коэффициент теплопроводности есть физическая константа вещества, характеризующая его способность проводить тепло.

Лучшими проводниками тепла являются металлы, у которых значение λ лежит в пределах $8-420 Вт/м \cdot град$; Cu – $394 Вт/м \cdot град$; максимальное значение у серебра – $420 Вт/м \cdot град$. Тепло в металлах переносят свободные электроны, главным образом являющиеся также носителями электрического тока. Поэтому теплопроводность для чистых металлов прямо пропорциональна электропроводности. Наиболее низкие λ у газов от $0,006$ до $0,165 Вт/м \cdot град$. Для жидкостей λ лежит в пределах $0,1-0,375$.

Теплоизоляционные материалы – это такие, у которых λ меньше $0,175 Вт/м \cdot град$.

Коэффициент теплопроводности зависит прежде всего от природы вещества, а также от температуры.

У большинства жидкостей (метиловый, этиловый спирт, муравьиная кислота, вазелиновое масло) с повышением температуры λ уменьшается (исключение составляет глицерин, вода, у которых коэффициент теплопроводности с повышением температуры увеличивается).

У твердых тел и газов λ с повышением температуры также увеличивается.

В аппаратах, применяемых в галеново-фармацевтическом производстве, теплота часто передается через толщу многослойного материала. Например, через стенку котла, покрытого эмалью.

В таких случаях количество тепла, передаваемое через толщу многослойного неоднородного тела, выражается следующим уравнением:

$$Q = \frac{t_1 - t_n}{\sum_{i=1}^n \frac{l_i}{\lambda_i}} F \cdot \tau \quad (2.16)$$

где i – порядковый номер слоя; n – число слоев; t_1 – температура первого слоя; t_n – температура n слоя; l_i – толщина i слоя; λ_i – теплопроводность i слоя.

Если тепло распространяется путем теплопроводности в трех плоскостях x , y , и z или имеет место неустановившийся (нестационарный) тепловой поток, для расчетов используют дифференциальное уравнение теплопроводности Фурье:

$$dQ = \lambda \left(\frac{d^2 t}{dx^2} + \frac{d^2 t}{dy^2} + \frac{d^2 t}{dz^2} \right) dx dy dz \tau \quad (2.17)$$

где x , y , и z – оси координат, t – температура, τ – время.

Конвекция и теплоотдача

Если взять высокий химический стакан, наполненный холодной водой, и поставить на нагретую плитку, то при наблюдении за состоянием воды в проходящем свете можно заметить появление медленно поднимающихся со дна сосуда вертикальных струй жидкости. Возникновение этих струй есть результат нагревания нижних слоев жидкости, в которых происходит уменьшение плотности за счет теплового расширения, в результате чего они будут подниматься вверх.

При подъеме нагретых слоев жидкости возникает так называемое свободное конвекционное движение, при котором верхние, холодные слои жидкости будут двигаться вниз, а нижние (нагретые) – вверх.

В результате свободного конвекционного перемещения жидкости происходит одновременный перенос тепла от нагреваемого дна сосуда к верхним слоям, т. е. распространение тепловой энергии происходит одновременно с перемещением самой нагреваемой среды.

Наблюдая при этом за скоростью повышения температуры нагреваемой воды, можно установить, что наиболее быстрый подъем ее происходит тогда, когда нагреваемая жидкость подвергается перемешиванию. Отсюда можно сделать вывод, что скорость распространения тепла, происходящая за счет самой нагреваемой среды, может быть различной и зависит для одной и той же среды от скорости ее перемещения относительно источника тепла, и в данном случае – относительно дна сосуда. Объясняется это в основном тем, что при перемешивании повышается скорость конвекции, которая в подобных случаях называется принудительной конвекцией.

Распространение тепловой энергии, основанное на рассмотренном явлении, называется передачей тепла конвекцией.

Передача тепла конвекцией может происходить только в таких средах, частицы которых обладают свободой взаимного перемещения, т. е. в жидкостях и газах.

Количество тепла, Q , Дж передаваемого конвекцией, выражается следующим уравнением Ньютона:

$$Q = \alpha F (t_{\text{ст}} - t_{\text{ж}}) \tau \quad (2.18)$$

где α – коэффициент теплоотдачи; F – поверхность нагрева; $t_{ст}$ – $t_{ж}$ – разность температур греющей поверхности и нагреваемой жидкости; τ – время.

Количество тепла Q , отданное поверхностью F нагрева тела с температурой $t_{ст}$ в окружающую среду с температурой $t_{ж}$ за время τ прямо пропорционально разности температур, величине поверхности и времени.

Коэффициент теплоотдачи α показывает какое количество тепла в Дж отдает стенка с поверхностью 1 м^2 в окружающую среду (или принимает) при разности температур в 1°C за время 1 с .

Числовые показатели коэффициента теплоотдачи обладают большим разнообразием, вследствие чего составить общее расчетное уравнение невозможно. Поэтому для определения коэффициента теплоотдачи конвекцией составлен ряд отдельных уравнений, каждое из которых относится к группе подобных явлений.

Тепловое излучение

В тепловых процессах одновременно с теплопроводностью почти всегда наблюдается и тепловое излучение. Причем, чем выше температура тела, отдающего тепло, тем большее количество тепла передается в виде лучистой энергии.

Возникновение потока лучей в результате превращения тепловой энергии в лучистую в виде электромагнитных волн называется излучением или лучеиспусканием, а обратный переход лучистой энергии в тепловую называют поглощением лучей.

По своей физической сущности тепловое излучение совершенно аналогично излучению света; так как и то и другое представляет собой один и тот же вид энергии – лучистой. Тепловое излучение следует одним и тем же законам отражения, преломления, поглощения, отличаясь лишь длиной волны. Длина видимых волн световых лучей равна $0,4\text{--}0,8 \text{ мкм}$, а тепловых (инфракрасных) $0,8\text{--}40 \text{ мкм}$.

Тепловые лучи, как и световые, распространяются со скоростью 300000 км/сек . Безвоздушное пространство и большинство газов почти полностью пропускают все лучи, оставляя их без изменения. Поэтому газы, пропускающие лучистую энергию без заметного поглощения и превращения ее в тепловую энергию, называются теплопрозрачными. К таким газам относятся азот, кислород, водород. Углекислый газ и пары воды обладают заметной поглощательной, а следовательно и излучательной способностью, что имеет большое значение для процессов теплообмена, происходящих при использовании паров и дымовых газов с CO_2 .

Явления передачи тепла, передаваемого излучением, играют важнейшую роль в современной технике получения и использования тепловой энергии.

Из курса физики известно, что количество тепла E , излучаемого 1 м^2 поверхности тела F , пропорционально четвертой степени ее абсолютной температуры. Этот закон Стефана-Больцмана выражается следующим уравнением:

$$E = C_0 \left(\frac{T}{100} \right)^4 \quad (2.19)$$

где C_0 – коэффициент излучения абсолютно черного тела = $5,67 \text{ Вт/м}^2 \text{ К}^4$.

Нас часто интересует количество тепла, которое передается от одного тела к другому посредством излучения.

Если излучающее тело имеет температуру T_1 , а поглощающее тело имеет температуру T_2 , то количество теплового потока, передаваемого излучением первого тела на второе, пропорционально величине поверхности и разности четвертых степеней температур.

$$Q = C \left[\left(\frac{T_1}{100} \right)^4 - \left(\frac{T_2}{100} \right)^4 \right] F \quad (2.20)$$

где C – коэффициент взаимного излучения греющего и нагреваемого тела, $\text{Вт/м}^2 \text{ К}^4$, называемый приведенным коэффициентом;

F – внешняя поверхность тела, м^2 ;

T_1 – температура греющего тела;

T_2 – температура нагреваемого тела.

Под коэффициентом излучения следует понимать количество тепла, излучаемого 1 м^2 внешней поверхности тела при разности температур в 1 К между телом, излучающим тепло и окружающей средой, в течение 1 часа.

Совместная теплопередача

Теплопередача при процессах нагревания в производственных условиях никогда не происходит по какому-либо одному пути, т.е. излучением, теплопроводностью или теплоотдачей, а всегда одновременно двумя или тремя путями. В зависимости от конкретных условий решающая роль может выпадать на долю излучения, теплопроводности или конвекции. Во всех случаях общее количество тепла, передаваемое через обогреваемую поверхность аппарата, определяется следующим уравнением:

$$Q = KF\Delta t_{\text{ср}} \quad (2.21)$$

где Q – тепловой поток, Вт ; K – общий коэффициент теплопередачи, $\text{Вт/м}^2 \text{ град}$; F – поверхность теплопередачи м^2 ; $\Delta t_{\text{ср}}$ – средняя разность температур между греющим и холодным теплоносителем

Общий коэффициент теплопередачи является результатом совместной теплопередачи, в которую одновременно может входить два или три вида теплопередачи.

НАГРЕВАНИЕ

Нагревание является одним из наиболее распространенных процессов фармацевтической технологии лекарственных средств. Нагревание необходимо для ускорения химических реакций, а также для выпаривания, сушки, перегонки и других процессов.

В галеновом производстве пользуются различными видами нагревания.

Наиболее часто применяются дымовые газы, водяной пар, электрический ток.

Способ нагревания дымовыми газами довольно широко распространен, при этом можно достигнуть температуры 1000°C . Наиболее простым устройством для использования теплосодержания дымовых газов является так называемый нагрев на "голом огне". Нагрев дымовыми газами применяется в мелком производстве. В крупном он не применяется, так как имеет ряд недостатков:

1. Нагрев на "голом огне" трудно поддается регулировке.
2. Он может повлечь нежелательное повышение температуры и термическое разложение (пригорание, воспламенение) обрабатываемого продукта.
3. Пламя печей может быть источником пожаров и взрывов.
4. Производственные помещения обычно загромождаются и загрязняются топливом.
5. Эти установки мало экономичны (КПД не более 30), в них всегда приходится сжигать топливо при большом избытке. Значительная часть тепла уходит в атмосферу с отходящими газами, которые имеют высокую температуру (вследствие того, что теплообмена обогреваемых аппаратов обычно невелики).

Нагревание электрическим током распространено в фармацевтике. При помощи электрического тока можно достичь весьма высоких температур нагрева, до 3200°C . Электрические нагревательные приборы работают при более высоком КПД, чем устройства для нагрева жидкостными теплоносителями; при нагревании электрическим током излучения не выделяются; 95 % электрической энергии, вводимой в нагревательный элемент, преобразуется в тепло. Кроме того, при помощи электрической энергии можно получать температуры, которые легко регулируются. При электронном нагреве место в производственном помещении не загрязняется.

Электронагрев может производиться различными методами.

1. При помощи сопротивления проводников из специальных сплавов.

2. При помощи сопротивления нагреваемой жидкости, которая находится между двумя электродами электрической цепи.

3. При помощи индукционного тока.

4. Диэлектрическое нагревание (высокочастотное).

Однако нагревание электрическим током недостаточно распространено вследствие сравнительно высокой стоимости и дефицитности электроэнергии, а также сложности аппаратуры.

Нагревание насыщенным водяным паром наиболее широко применяется в фармацевтическом производстве. При таком нагревании можно точно регулировать температуру нагрева путем изменения давления пара. Вследствие хорошей теплоотдачи от насыщенного пара аппараты могут иметь меньшие поверхности нагрева, чем при нагревании дымовыми газами. Паровые нагревательные устройства работают при использовании тепла конденсата при очень высоком КПД. Однако применяя в качестве теплоносителя водяной пар, трудно получить высокую температуру нагрева, так как для этого требуется резко увеличить давление пара. Поэтому нагревание водяным паром ведут обычно при температуре не более 180°C.

Обычно на заводах получают пар в котлах под давлением до 10 атм. Тепло топлива расходуется на нагревание воды до кипения и затем превращения воды в пар.

В процессе парообразования поглощается большое количество тепловой энергии.

Насыщенным паром называется пар, находящийся в динамическом равновесии с жидкостью и обладающий максимальным давлением при определенной температуре.

В процессе парообразования вместе с паром уносятся и капельки воды. Пар, находящийся в равновесии с жидкостью, капельками воды, является влажным насыщенным паром. Если влажный насыщенный пар пропустить через устройство-сухопарник, то получается сухой насыщенный пар.

Итак, для того, чтобы определенное количество воды превратить в пар, необходимо затратить определенное количество тепловой энергии, и наоборот при конденсации пара, превращении его в жидкость выделяется это же количество энергии.

Количество тепла, которое получает вода при нагревании до кипения или другими словами теплосодержание воды при кипении определяется следующим уравнением:

$$Q = c(t_{100} - t_0) \quad (2.25)$$

где Q – количество тепловой энергии, которое содержит вода при нагревании от 0° до 100°C, кДж/кг или ккал/кг; c – теплоемкость воды, – 4,1868 кДж/кг·град или 1 ккал/кг·град; $(t_{100} - t_0)$ – разность температур.

Затем, чтобы воду, нагретую до кипения, превратить в пар, нужно затратить еще тепло на так называемую скрытую теплоту парообразования. Она обозначается буквой g .

Таким образом теплосодержание сухого насыщенного пара $Q_{с.п.}$ складывается из теплосодержания воды и скрытой теплоты парообразования:

$$Q_{с.п.} = c(t_{100} - t_0) + g \quad (2.26)$$

$$\text{или } 4,1868 \cdot 100 + 2256 = 2674,68 \text{ кДж/кг или } 1 \cdot 100 + 539 = 639 \text{ ккал/кг.}$$

При конденсации водяного пара прежде всего выделяется скрытая теплота парообразования, составляющая 84% энтальпии водяного пара при 100°C .

Состояние сухого насыщенного пара определяется либо температурой, либо давлением. То есть, определенному давлению соответствует определенная температура. Чем выше температура насыщенного пара, тем выше его давление.

Скрытая теплота парообразования зависит от давления. С повышением температуры скрытая теплота парообразования уменьшается, поэтому нагревание пара до высокого давления является невыгодным.

Обычно в производстве используют только тепло, выделяющееся при конденсации пара, которое составляет 80-85 % теплосодержания пара.

Влажный насыщенный пар образуется тогда, когда наблюдается капельный унос жидкости вместе с паром. Таким образом, в определенной массе влажного насыщенного пара всегда имеется как сухой насыщенный пар, так и вода. Соотношение между ними носит название сухость водяного пара. Предположим, что мы имеем 1 кг влажного пара, в котором находится x сухого пара, а $(1 - x)$ равно массе влаги, воды.

Теплосодержание влажного пара $Q_{вл.п.}$ будет состоять из теплосодержания воды Q_1 и теплосодержания сухого пара, Q_2 то есть: $Q_{вл.п.} = Q_1 + Q_2$

$$Q_1 = Ct(1 - x)$$

$$Q_2 = (Ct + r)x$$

$$Q_{вл.п.} = Ct(1 - x) + (Ct + r)x = Ct - Ctx + Ctx + rx = Ct + rx \quad (2.27)$$

Так как x всегда < 1 , то теплосодержание влажного пара меньше, чем сухого.

Перегретый пар получают из сухого насыщенного пара, подвергая дальнейшему нагреванию. При этом давление пара остается постоянным, а изменяется температура и объем. Теплосодержание перегретого пара $Q_{п.п.}$ представляет сумму теплосодержания сухого насыщенного пара $Q_{с.п.}$ и теплоты перегрева $Q_{т.п.}$:

$$Q_{п.п.} = Q_{с.п.} + Q_{т.п.} = Ct + r + C_p(t_p - t) \quad (2.28)$$

где C – теплоемкость насыщенного пара; t – температура насыщенного пара; r – скрытая теплота парообразования; C_p – теплоемкость перегретого пара; t_p – температура перегрева.

Так как удельная теплоемкость перегретого пара примерно в два раза меньше насыщенного, перегрев пара до высоких температур экономически мало оправдан.

При соприкосновении с телом перегретый пар отдает теплоту перегрева, а затем скрытую теплоту парообразования и конденсируется.

Нагревание насыщенным паром осуществляется двумя принципиально разными способами: нагрев "острым" паром и нагрев "глухим" паром.

Нагрев "острым" паром является наиболее простым способом передачи тепла непосредственно в обогреваемую среду (чаще жидкую).

При нагревании острым паром, он непосредственно соприкасается с нагреваемой средой и, конденсируясь и охлаждаясь, отдает ей тепловую энергию. При этом процесс конденсации и охлаждения продолжится до тех пор, пока не будет достигнута нужная температура, после чего подача пара может быть прекращена полностью или может осуществляться в количестве, необходимом для компенсации тепловых потерь, происходящих за счет передачи тепла в окружающую среду.

При нагревании "острым" паром в жидкость неизбежно вводится большая масса воды, получающаяся при конденсации пара. Поэтому такой способ нагрева можно применять только в тех случаях, когда разбавление жидкости водой не имеет существенного значения и нагреваемая жидкость не реагирует с водой. Обычно острый пар применяют только для нагревания воды и водных растворов.

Расход пара "острого" на нагревание определяется из уравнения теплового баланса:

$$mC_1t_1 + Di = mC_1t_2 + DC_2t_2 + Q_n \text{ откуда:}$$

$$D = \frac{mC(t_2 - t_1) + Q_n}{i - C_2t_2} \quad (2.29)$$

где m – масса нагреваемой жидкости, кг; C_1 – теплоемкость жидкости; t_1 – начальная температура жидкости; D – масса греющего пара, кг; i – теплосодержание (энтальпия) греющего пара; C_2 – теплоемкость конденсата t_2 – температура жидкости после нагревания; Q_n – потери тепла в окружающее пространство.

Ряд технологических операций не позволяет применять нагрев острым паром, например, упаривание, сушка, а поэтому передача тепла, содержащегося в паре, может осуществляться только через поверхность нагрева, разделяющую пар и нагреваемое вещество. Данный способ нагревания насыщенным паром носит название – нагрев глухим паром.

Передача тепла "глухим паром" осуществляется с помощью теплообменников, устройство которых будет рассмотрено ниже.

Расход насыщенного пара при нагревании "глухим" паром также определяется из уравнения теплового баланса:

$$mC_1t_1 + Di = mC_1t_2 + D\theta + Q_n \text{ откуда:}$$

$$D = \frac{mC(t_2 - t_1) + Q_n}{i - \theta} \quad (2.30)$$

где m – масса нагреваемой жидкости, кг; C_1 – теплоемкость жидкости; t_1 – начальная температура жидкости; D – масса греющего пара, кг; i – теплосодержание (энтальпия) греющего пара; θ – теплосодержание

конденсата t_2 – температура жидкости после нагревания, Q_n – потери тепла в окружающее пространство.

Так как $i - C_2 t_2 < i - \theta$, то расход “острого пара” на нагревание жидкости всегда меньше чем “глухого”.

Теплообменные аппараты

Теплообменным аппаратом или теплообменником называется всякое устройство, предназначенное для нагревания или охлаждения теплоносителя. Нагревание одного теплоносителя происходит за счет охлаждения другого.

Теплообменники делятся на две группы: периодического и непрерывного действия. Первые характеризуются нагреванием среды до определенной температуры в течение некоторого времени, после чего процесс прекращается. Например, расплавление основы в бочке с помощью паровой иглы, нагревание воды в котле для изготовления сахарного сиропа и т.д.

Вторые характеризуются непрерывной подачей греющего и нагреваемого теплоносителей. Причем, в зависимости от направления движения теплоносителей имеет место прямой ток, противоток, перекрестный ток.

В теплотехническом отношении противоток выгоднее прямотока. Перекрестный ток занимает промежуточное положение.

Теплообменники в зависимости от характера теплопередачи подразделяются на 4 группы:

- I. Поверхностные или рекуперативные
- II. Смесительные или контактные
- III. Регенеративные
- IV. Теплообменники с внутренним тепловыделением.

В галеново-фармацевтическом производстве применяются два первых вида теплообменных аппаратов.

В поверхностных теплообменниках греющий и нагреваемый теплоносители протекают одновременно по разные стороны разделяющей их стенки. Через стенку и передается тепло от одного теплоносителя другому.

К поверхностным теплоносителям относятся:

1. Паровые рубашки.



Рис. 2.28. Паровая рубашка.

Паровая рубашка (рис. 2.28) представляет собой двойные стенки (2), широко применяемые для обогрева реакционных аппаратов, особенно в тех случаях, когда внутри аппарата нельзя установить змеевиков (например, котел с якорной мешалкой). Рубашка укрепляется снаружи корпуса аппарата.

Между внутренней поверхностью рубашки и наружной поверхностью корпуса аппарата образуется герметически замкнутое пространство, в которое при нагревании через верхний штуцер вводится пар, а через нижний штуцер выводится конденсат. Для охлаждения, наоборот, охлаждающая жидкость поступает снизу и выводится через верхний штуцер.

Высота рубашки должна быть не менее высоты уровня жидкости в аппарате. Для более равномерного нагрева аппарата диаметром более 1 м пар вводится в рубашку с двух сторон.

Обычно рубашки применяют для нагревания паром под давлением не более 5 атм.

2. Змеевиковые теплообменники, паровые иглы.

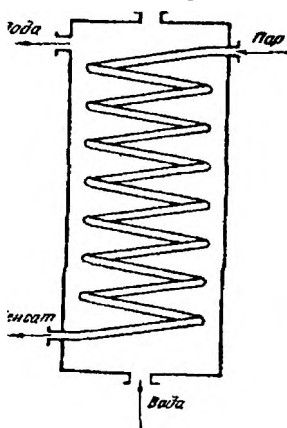


Рис. 2.29. Змеевиковый теплообменник.

Змеевиковые теплообменники (рис. 2.29) являются одними из простейших устройств теплообменников. Они представляют собой прямые трубы, соединенные коленами или спирально согнутую трубу с расположением витков по винтовой линии. Обычно змеевики изготавливают из труб диаметром не более 76 мм. Из более толстых труб гнуть спирали трудно. В связи с небольшим диаметром труб скорость греющей жидкости или пара невелика, вследствие чего невелика и скорость теплообмена.

К змеевиковым теплообменникам относится паровая игла, предназначенная в основном для растапливания мазевых основ в бочках.

3. Двухтрубные теплообменники или теплообменники "труба в трубе".

Состоят из труб (2), заключенных в других трубах (1) большего диаметра (рис. 2.30). В них происходит интенсивный теплообмен. Для повышения теплоотдачи в межтрубном пространстве в некоторых аппаратах "труба в трубе" внутренняя труба имеет продольные ребра.

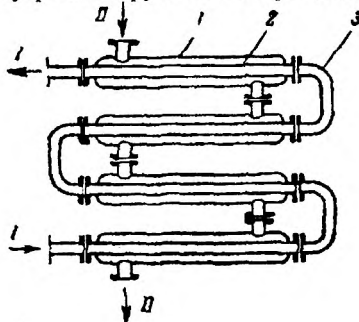


Рис. 2.30. Теплообменник типа «труба в трубе»

1 – наружная труба, 2 – внутренняя труба, 3 – калач
4. Кожухотрубные теплообменники.

Простейшая конструкция такого теплообменника (рис. 2.31) такова. В двух трубных досках (2) с отверстиями ввальцованы трубы (3), заключенные в кожух (1), закрываемый с обеих сторон крышками. Греющий пар подается в межтрубное пространство сверху вниз, а нагреваемый теплоноситель подается в трубы снизу вверх. Для уменьшения тепловых потерь кожух снаружи покрывают слоем изоляции.

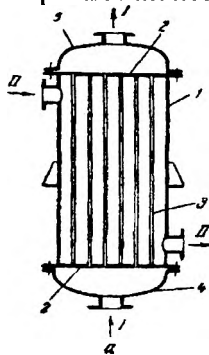


Рис.2.31 Кожухотрубный теплообменник с неподвижными трубными решетками.

1 – кожух, 2 – трубная решетка, 3 – трубы, 4 – входная камера, 5 – выходная камера.

5. Ребристые теплообменники. Калориферы. Предназначены для нагревания воздуха и газов. При нагреве воздуха паром условия теплоотдачи по обеим сторонам стенки неравноценны; от греющего пара к стенке коэффициент теплоотдачи $= 10000 \text{ ккал/м}^2 \text{ час}^{\circ}\text{С}$, а от стенки к нагреваемому воздуху или газу всего $5-10 \text{ ккал/м}^2 \text{ час}^{\circ}\text{С}$.

Для увеличения теплоотдачи трубы снаружи снабжают ребрами, причем, стенки ребер должны быть изготовлены из хорошо проводящего тепло материала. Ребра располагаются таким образом, чтобы холодный воздух мог возможно глубже проходить между ребрами (батареи парового отопления).

Калориферы – это ребристые теплообменники, предназначенные для нагревания воздуха (рис. 2.32).

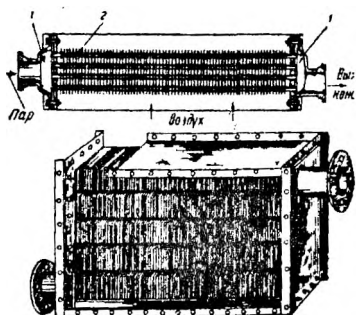


Рис. 2.32. Пластинчатый калорифер.

1 – коробка, 2 – ребра

6. Спиральные теплообменники (рис. 2.33). В них поверхность теплообмена образуется не трубами, а металлическими листами, свернутыми в виде спирали.

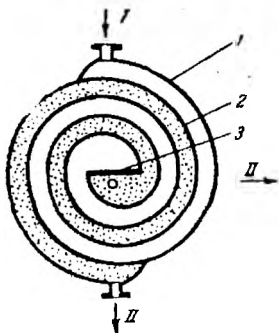


Рис. 2.33. Горизонтальный спиральный теплообменник.

1, 2—листы; 3—разделительная перегородка

Работают главным образом по противотоку. Они компактны, однако сложны в изготовлении.

II. Теплообменники смешивающего типа. Теплопередача в них осуществляется при непосредственном соприкосновении и смешивании горячего и холодного теплоносителя. Обычно они применяются для охлаждения или нагрева воды в потоке воздуха или газа. Для улучшения контакта между газом и жидкостью, последняя разбрызгивается.

Смесительные теплообменники делятся на струйные смесительные теплообменники и скрубберы (оросительные). (рис. 2.34 и рис. 2.35).

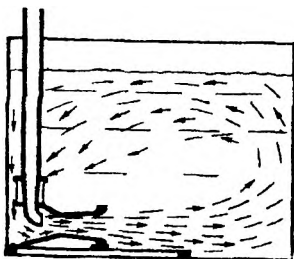


Рис. 2.34. Струйный смеситель.

Рис. 2.35. Скруббер.

В теплообменных аппаратах пар, отдав скрытую теплоту парообразования, конденсируется, превращается в воду и затрудняет проход пара. В связи с этим ухудшается теплоотдача. Для хорошей работы теплообменников конденсат должен беспрерывно удаляться.

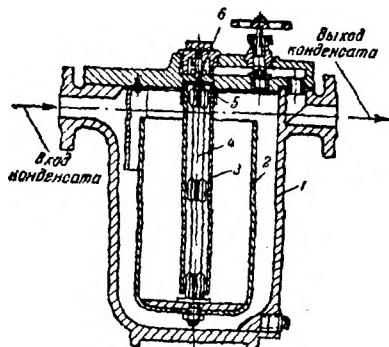


Рис. 2.36. Конденсационный горшок с открытым поплавком.

1—корпус, 2—поплавок, 3—труба, 4—шток, 5—клапан, 6—отверстие для выхода конденсата.

Эту задачу осуществляют парозапорные устройства. Они предназначены для выброса воды в окружающую среду из системы. Вместе с тем, они должны не пропускать пара.

К парозапорным устройствам относятся конденсационные горшки. Они бывают двух типов: с открытым или закрытым поплавком.

Конденсат водяного пара заполняет внутреннее пространство конденсационного горшка (рис. 2.36) и переливается в поплавок 2. При переполнении поплавок он тонет и открывает клапан 5 для выброса конденсата. После выхода конденсата поплавок снова всплывает, штоком закрывает клапан 5 и герметизирует горшок.

III. В регенеративных теплообменниках одна и та же поверхность омывается попеременно то греющим, то нагреваемым теплоносителем. Например, воздухоподогреватель доменной печи. Основным элементом является насадка, выложенная из специальных кирпичей таким образом, что между ними образуются каналы для прохода теплоносителя. Подогреватель работает циклически. Сначала по его каналам пропускают горячие продукты сгорания, отдающие тепло насадке. После его разогрева переключаются соответствующие клапаны и по тем же каналам проходит нагреваемый воздух, забирающий аккумулированное насадкой тепло. Насадка при этом охлаждается. Затем цикл повторяется.

IV. В теплообменниках с внутренним выделением тепла применяется не два, как обычно, а один теплоноситель, забирающий тепло, которое выделяется в самом аппарате. К ним относятся ядерные реакторы, электронагреватели.

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О ПРОЦЕССАХ ВЫПАРИВАНИЯ И СУШКИ

В галеново-фармацевтическом производстве значительное место занимают процессы выпаривания и сушки, например, при изготовлении экстрактов, медицинских масел и т.д.

Выпаривание – процесс концентрирования растворов твердых веществ в жидких растворителях путем частичного перевода последних в парообразное состояние при кипении.

Кипение – переход жидкости в пар не только со свободной поверхности, а во всем объеме вследствие непрерывного образования и роста в жидкой фазе пузырьков насыщенного пара, внутри которых происходит испарение жидкости. Пузырьки возникают из зародышей на поверхности нагрева, быстро растут вследствие испарения в них жидкости, отрываются от стенок и, продолжая увеличиваться в размерах, всплывают. Достигнув свободной поверхности, пузырьки разрушаются, а заключенный в них пар переходит в пространство над жидкостью. При постоянном внешнем давлении, например, атмосферном, кипение происходит при определенной температуре, при которой давление насыщенного пара над жидкостью равно внешнему. Образовавшийся парообразный растворитель называется вторичным паром.

Выпаривание следует отличать от испарения. Испарение, или парообразование – это переход вещества из жидкой или твердой фазы в газообразную, только со свободной поверхности, например, при температуре ниже кипения жидкости при данном давлении. Испарение происходит в результате теплового движения молекул жидкости, скорость которых находится в широких пределах, сильно отклоняясь от среднего значения. Часть молекул, обладающих достаточно высокой кинетической энергией, вырывается из поверхностного слоя жидкости в газовую среду. Испарение – эндотермический процесс. Если к жидкости не подводится извне соответствующее количество энергии, то в результате испарения жидкость охлаждается. Испарение – весьма длительный процесс, в результате чего не применяется в фармацевтическом производстве для концентрирования растворов. Однако с испарением приходится считаться. Испарение является причиной потери легколетучих растворителей, и по возможности необходимо уменьшать его.

Выпаривание производится за счет подводимого извне тепла, передаваемого через поверхность нагрева, реже путем непосредственного контакта с теплоносителем.

Выпаривание, или выпарка, бывает простая (при атмосферном давлении) и вакуумная (при давлении ниже атмосферного).

Простая выпарка производится в так называемых выпарных чашах (рис. 2.37).

Выпарные чаши применяются для выпаривания небольших количеств растворителя, например, при изготовлении сиропов. Растворенные вещества являются термостабильными.

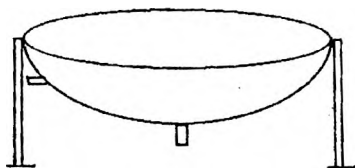


Рис. 2.37. Выпарительная чаша.

В галеновом производстве чаще всего приходится выпаривать растворы, содержащие термолабильные вещества, например, витамины, гликозиды, алкалоиды, для которых температура в 100°C и выше является высокой. В таких случаях применяют выпаривание при давлении, значительно ниже атмосферного, то есть, вакуумное выпаривание. Обычно давление при вакуумном выпаривании составляет 75 мм рт. ст., что соответствует кипению водных извлечений при температуре 45°C . Вакуумное выпаривание происходит в герметически закрытых установках, внутри которых поддерживается вакуум. Вакуум – это разрежение, или то давление, которого в системе недостает до атмосферного. Например, вакуум 400. Это значит, что давление паров в аппарате = 360 мм рт. ст.

Принципиальная схема вакуум-установки приведена на рис. 2.38.

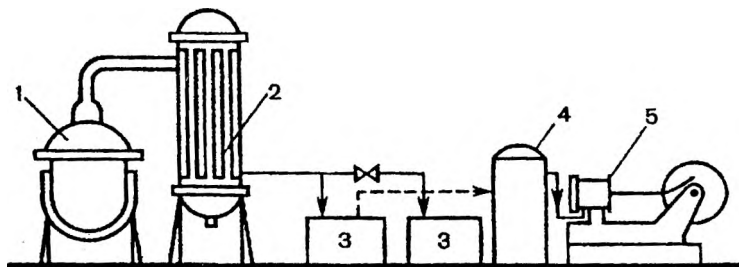


Рис. 2.38. Вакуум-выпарная установка периодического действия с поверхностным (трубчатым) конденсатором.

1 – вакуум-выпарной аппарат; 2 – противоточный конденсатор; 3 – сборник; 4 – ресивер; 5 – насос.

Вакуумные установки состоят из:

1. вакуумного котла, или вакуумного испарителя, или аппарата,
2. конденсатора или холодильника,
3. ресивера;
4. приемника;
5. вакуум насоса.

Вакуум-аппараты в зависимости от объема производства имеют различную конструкцию и подразделяются на шаровые вакуум-аппараты (рис. 2.39, небольшой объем растворов); трубчатые (рис. 2.40) и пленочные (рис. 2.41, средне- и крупно- тоннажное производство).

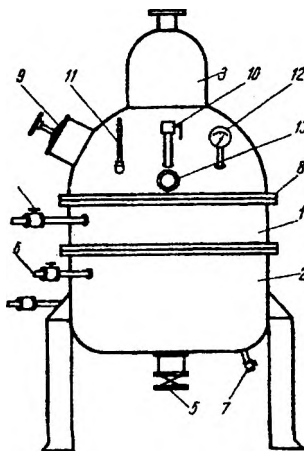


Рис. 2.39 Шаровой вакуум-аппарат.

1 – корпус аппарата; 2 – паровая рубашка; 3 – шлем; 4 – штуцер; 5 – труба; 6 – штуцер; 7 – штуцер; 8 – разбортованный край; 9 – лаз; 10 – воздушный кран; 11 – термометр; 12 – вакуумметр; 13 – два смотровых стекла.

Шаровой вакуум-аппарат состоит из корпуса 1 и верхней части, заканчивается шлемом 3. Обе части соединены герметично фланцами 8. Корпус снабжен паровой рубашкой 2. В верхней части аппарата имеется люк для очистки котла, воздушный кран 10, термометр 11, вакуумметр 12 и смотровые окна 13 (второе с противоположной стороны).

Предназначен для предварительного сгущения вытяжки, которую сливают через трубу 5.

Трубчатый вакуум-аппарат имеет два цилиндрических диска, в которые ввальцованы трубы высотой 0,75 – 1,5 метра. Диаметр периферийных труб 50 – 75 мм, центральной трубы 500 мм.

Греющий пар подается в межтрубное пространство. Раствор для выпаривания подается через трубу 4. Пары растворителя удаляются через трубу 6.

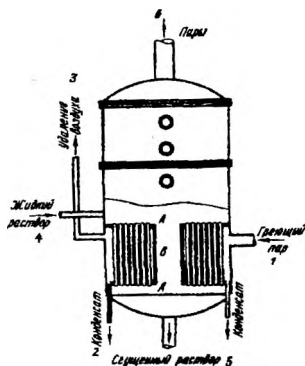


Рис. 2.40 Трубчатый вакуум-аппарат.

1, 2, 3, 4 – штуцер; 5 – труба; 6 – пароотводная труба.

В тонких трубах выпариваемая жидкость закипает. Пар подымается вверх и увлекает за собой кипящую жидкость. Она как бы бьет фонтаном из тонких трубок. По центральной трубе частично упаренная жидкость опускается вниз. Так происходит многократный круговорот выпариваемой жидкости до требуемой консистенции.

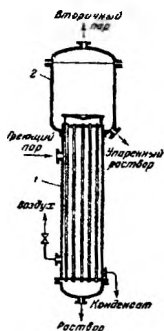


Рис. 2.41. Пленочный аппарат.

1 – кипятильник; 2 – сепаратор.

Пленочный аппарат состоит из пучка вертикальных трубок, которые снаружи обогреваются паром. Выпариваемая жидкость подается внутрь трубок, нагревается, закипает. Образовавшийся пар поднимается вверх, увлекая за собой жидкость. В сепараторе 2 пар и сгущаемая жидкость разделяются. Для достижения высокой концентрации упаренного раствора длина трубок должна составлять 6 - 9 м.

Пленочные аппараты применяются для выпаривания термолабильных, мало вязких и пенящихся растворов.

На рис. 2.42 приведено устройство центробежного роторно-пленочного аппарата "Центритерм".

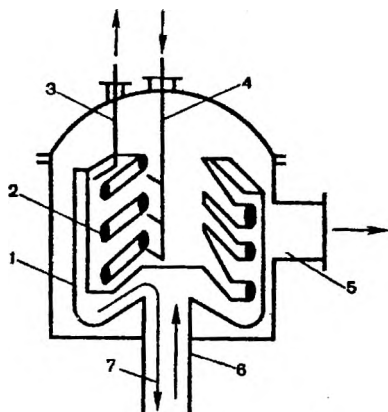


Рис. 2.42. Устройство центробежного роторно-пленочного вакуум-выпарного аппарата "Центритерм".

1 – теплообменник; 2 – блок конических полых тарелок; 3 - напорная труба; 4 – распределительная труба; 5 - патрубок для вторичного пара; 6 – вал; 7 – труба.

Конические полые тарелки обогреваются внутри паром и вращаются вокруг своей оси. Но их поверхность подается тонкий слой выпариваемой жидкости. Конденсат первичного пара удаляется по каналам трубы 7. Вторичный пар отводится в холодильник по трубе 5. Выпариваемый раствор на поверхность тарелок подается по трубе 4. Упаренная жидкость удаляется по трубе 3. Аппарат обладает высокой производительностью до 2500 кг/ч при температуре 50⁰С.

Различают однокорпусные и многокорпусные выпарные аппараты (чаще всего трехкорпусные). В однокорпусном аппарате имеется один вакуумный испаритель, в 3-х корпусном имеется три. Многокорпусная выпарка имеет то преимущество, что она более экономична. Вторичный

пар первого испарителя греет паровую рубашку 2 испарителя, а вторичный пар 2 испарителя греет 3 испаритель. Такое устройство напоминает трехколонный перегонный аппарат.

Конденсаторы или холодильники – это устройства, которые охлаждают вторичный пар, конденсируют его. Конденсация ускоряет выпаривание и сохраняет ценные растворители (спирт, эфир и т.д.).

Холодильники подразделяются на:

а) конденсаторы смешения, в которых вторичный пар смешивается с холодной водой, охлаждается и конденсируется;

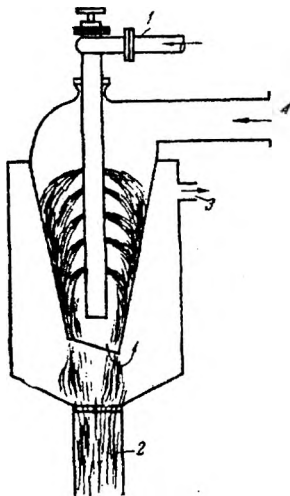


Рис. 2.43. Прямоточный конденсатор смешения с раздельным выводом конденсата и пара.

1 – труба с холодной водой; 2 – труба для вывода смеси; 3 – труба для вывода воздуха; 4 – труба со вторичным паром.

б) конденсаторы поверхностные, в которых пар конденсируется на поверхности, с обратной стороны охлаждаемой водой.

Приемник и ресивер представляют собой резервуары. Первый предназначен для сбора конденсата, второй для предохранения от попадания жидкости в вакуум насос в случае переброса жидкости или переполнения приемника и для создания вакуумного буфера.

Процесс выпаривания сопровождается рядом явлений, влияющих на качество получаемого продукта. К числу таких явлений относятся:

1. инкрустация;
2. температурная депрессия;
3. гидростатический эффект;
4. пенообразование;

5. брызгоунос.

Инкрустация. Температура жидкости, то есть раствора, извлечения в испарителе не во всех точках одинакова. У горячих стенок котла имеется тонкий слой жидкости, принимающей тепло в первую очередь и имеющий более высокую температуру t_2 , благодаря этой разнице температур испарение жидкости происходит с разной скоростью. Тонкий, более горячий слой, испаряется быстрее, значит, и концентрируется быстрее. Раствор в тонком слое быстро становится пересыщенным и начинают выделяться растворенные вещества в виде осадка. Часть осадка прикрепляется к стенке, образуется слой накипи или слой инкрустации (рис. 30.2). Таким образом, инкрустация – это образование накипи на стенках котла. Инкрустация – тяжелое технологическое затруднение. Твердое вещество обладает меньшей теплопроводностью и ухудшает передачу тепла. Уменьшается КПД установки. Слой инкрустации быстро перегревается, и продукт начинает пригорать, портится. Нужно препятствовать твердым частицам отлагаться на поверхности аппарата. Жидкость желательно перемешивать. В некоторых случаях ставят мешалки. Однако мешалка должна иметь ось, и ее надо провести сквозь стенку, а аппарат вакуумный, поэтому нарушается герметичность – возникают трудности эксплуатации. Поэтому мешалок стараются избежать. На практике выпаривание проводят до сиропообразного состояния. Далее проводят сушку в сушильных аппаратах.

Температурная депрессия. Растворенное вещество образует соливаты, в результате чего давление пара над раствором всегда ниже, чем над чистым растворителем при прочих равных условиях. Поэтому температура кипения растворов всегда выше, чем температура кипения чистых растворителей, и растет с увеличением концентрации раствора. Разность между температурами кипения раствора и чистого растворителя при одинаковом внешнем давлении называется температурной депрессией, например, $T_{\text{кип. насыщенного раствора NaCl}} = 107,5^\circ \text{C}$, депрессия = $7,5^\circ \text{C}$. $T_{\text{кип. насыщенного раствора CaCl}_2} = 180^\circ \text{C}$, депрессия = 80°C .

Выпаривание растворов сопровождается увеличением концентрации растворов, а следовательно и увеличением температуры кипения. Например, температура кипения 60 % раствора KOH = $178,8^\circ \text{C}$, а 80 % = $290,5^\circ \text{C}$.

Значит, за температурой раствора необходимо следить. Измерять температуру кипящего раствора трудно, так как уровень раствора меняется. Поэтому контрольный термометр конструируют в паровом пространстве и измеряют температуру пара. Температура пара зависит не от температуры раствора, а от давления, под которым находится пар. Таким образом, чтобы не перегревать раствор и не подвергать опасности термолabile вещества, необходимо в процессе выпаривания снижать

давление в системе и таким образом компенсировать снижение давления вторичного пара, что в свою очередь приведет к тому, что жидкость будет постоянно кипеть.

Гидростатический эффект. Температура кипения жидкости находится в зависимости от давления, под которым она находится. На поверхности жидкость испытывает атмосферное давление P_a , а на дне котла давление равно атмосферному + гидростатическое (давление столба жидкости) (рис. 30.3). Это увеличение температуры кипения за счет давления вышележащих слоев называется гидростатическим эффектом. Для борьбы с гидростатическим эффектом надо выпаривать жидкость в тонком слое. Поэтому выпарные вакуумные аппараты с плоским дном выгоднее сферических, а у пленочных аппаратов гидростатический эффект = 0.

Пенообразование. Очень часто растворы, особенно растительные вытяжки, содержащие сапонины, вспениваются. Пена поднимается выше допустимого уровня и уносится вместе с парами в конденсатор, а затем в приемник. Это недопустимое явление. Для борьбы с ним необходимо:

1. Заполнять испарители не выше положенного уровня, чтобы пространство над жидкостью было достаточно велико. В таком случае пена имеет возможность подниматься в высоту. Пузырьки при этом слипаются и пена оседает.

2. При возможности применять мешалки или использовать трубчатые испарители, в которых пена уничтожается при ударе об отражательную поверхность.

3. Периодически снижать вакуум, в результате чего пена сбивается. Однако этот способ снижает эффективность выпаривания.

4. Упаривать тщательно профильтрованные растворы. Это уменьшает пенообразование.

Брызгоунос. Испаряющаяся жидкость при выпаривании находится в состоянии кипения. Образуются мелкие брызги, которые вырываются в атмосферу пара и уносятся с ним. Для борьбы с брызгоуносом необходимо:

1. Применять котлы с высоким кожухом, где происходит отделение брызг от пара.

2. Улучшать сепарацию пара с помощью перегородок, ловушек различной конструкции.

3. Вести выпаривание с умеренной скоростью. В таком случае скорость движения паров невелика, и они не увлекают с собой брызги.

Расход тепла при вакуумной выпарке в однокорпусных выпарных аппаратах составляет 1,2- 1,25 кг греющего пара на 1 кг выпариваемой воды. Часовой расход греющего пара D кг/час определяется из уравнения теплового баланса:

$$D = W \cdot \frac{1-t}{\lambda - \theta} \quad (2.31)$$

где D – расход греющего пара, кг,
 W – количество выпариваемой жидкости, кг,
 I – теплосодержание вторичного пара, дж,
 t – температура раствора в °С,
 λ – теплосодержание греющего пара, дж,
 Θ – теплосодержание конденсата первичного пара, дж.

Сушкой называется процесс удаления влаги из влажных обрабатываемых материалов. Согласно этому определению, сушка принципиально отличается от выпаривания. Термин «сушка», «высушивание» употребляется при необходимости удаления из обрабатываемого материала небольшого количества влаги. В результате процесса сушки получают твердые продукты, в то время как при выпаривании остается жидкость.

Различают естественную и искусственную сушку. Естественную сушку производят на открытом воздухе без искусственного нагревания и отвода сушильного агента. Первый способ отличается большой продолжительностью и не дает возможности регулировать процесс. При естественной сушке нельзя получить материал с низкой конечной влажностью. В галеново – фармацевтическом производстве применяют почти исключительно искусственную сушку при помощи нагретого сушильного агента (воздуха, газа и т.д.), который после поглощения им влаги из материала отводится при помощи специальных вытесняющих устройств.

Аппараты, в которых происходит процесс сушки, называются сушильными, а совокупность сушильного аппарата со всеми вспомогательными аппаратами называется сушильной установкой.

Теоретические основы сушки. Процесс сушки рассматривают как единство двух моментов – статики и кинетики сушки.

Статика сушки характеризуется условиями, при которых сушат материал, устанавливает связь между начальными и конечными параметрами участвующих в сушке веществ материала и сушильного агента – температурой, влажностью, теплосодержанием, влагосодержанием.

Статика сушки определяется уравнением теплового баланса и определяет расход сушильного агента и расход тепла.

Кинетика сушки характеризует скорость процесса сушки, устанавливает связь между изменением влажности материала во времени и свойствами и структурой материала, его размерами, гидродинамическими условиями обтекания материала сушильным агентом.

Сущность процесса сушки заключается в переходе влаги из жидкой фазы в газообразную. Движущей силой процесса сушки является разность давления паров у поверхности материала и в окружающей среде. Влага, покидая поверхность материала, поступает в окружающую среду, создает у поверхности материала определенное давление паров. На значение величины этого давления влияет степень влажности высу-

шиваемого материала. Чем влажнее материал, тем больше величина этого давления P_m .

Окружающая среда представляет собой влажный воздух, который характеризуется определенным парциальным давлением пара P_n . Парциальное давление – это та часть общего давления газа, которая приходится на долю данного газа, образуемая данным газом.

По мере уменьшения влажности материала величина P_m падает, а величина парциального давления пара в окружающей среде P_n – возрастает. И в момент, когда $P_m = P_n$, процесс сушки заканчивается, этому концу соответствует некоторая устойчивая остаточная влажность, которая носит название равновесной влажности. Следовательно, эффективная сушка возможна только при условии влажности материалов большей, чем равновесная влажность. Количество испарившейся влаги определяется уравнением массообмена:

$$M = KF(P_m - P_n) \tau \quad (2.32)$$

где M – количество испарившейся влаги,

K – коэффициент массопередачи,

F – поверхность раздела фаз,

P_m – парциальное давление влаги у материала,

P_n – давление паров влаги в воздухе.,

τ – время.

Скорость сушки представляет собой количество влаги, испаряющейся за единицу времени с единицы площади и выражается следующим уравнением:

$$W = \frac{M}{F\tau} \quad (2.33)$$

Величина равновесной влажности зависит от:

1. свойств высушиваемого материала;
2. от характера связи влаги и высушиваемого материала;
3. от параметров окружающей среды, в частности, от величины парциального давления пара в воздухе.

Различают следующие формы связи влаги по классификации П.А. Ребиндера:

1. химическую – в строго определенных химических соотношениях, включающую ионную и молекулярную связи;
2. физико-химическую;
3. физико-механическую.

Химически связанная влага в процессе сушки, как правило, не удаляется, а удаляется капиллярная и внутриклеточная влага.

Различают три стадии сушки. Первая характеризуется постоянной скоростью сушки. Весь материал покрыт сплошной пленкой жидкости. В этот период диффузия из глубины материала настолько сильна, что доставляет к поверхности более чем достаточно влаги.

Вторая стадия характеризуется равномерно падающей скоростью. Процесс подачи влаги к поверхности материала не бесконечен. Наступает момент, когда поверхностная пленка жидкости исчезает. Испаряется лишь та влага, которая доставляется за счет внутренней диффузии к поверхности, причем, количество влаги, доставляемое к поверхности, уменьшается. Начинают оказывать влияние природные свойства материала удерживать влагу.

Третья стадия характеризуется уменьшающейся скоростью сушки, однако прогрессивно уменьшающейся. Влага испаряется внутри капилляров, не достигнув поверхности. В этот период способность материала удерживать влагу сказывается особенно сильно. Наконец наступает момент, когда влажность материала становится равной влажности окружающего воздуха. Это и будет равновесная влажность.

Основным сушильным агентом, применяемом в галеново – фармацевтическом производстве, является воздух. Эффективность его как теплоносителя определяется четырьмя параметрами:

1. Температура воздуха. Большая разница в температуре материала и воздуха способствует быстрому нагреванию материала и превращению влаги в пар, то есть, увеличивается скорость сушки.

2. Влажность, которая делится на абсолютную и относительную. Абсолютная влажность представляет содержание или массу водяных паров в единице объема влажного воздуха. В зависимости от температуры и давления влажность меняется.

$$\gamma = \frac{M}{V} \quad (2.34)$$

где γ – абсолютная влажность,

M – масса влаги, кг;

V – объем воздуха, м³.

Относительная влажность ϕ – это отношение фактически содержащегося количества водяных паров к максимально возможному при данной температуре.

$$\phi = \frac{\gamma}{\gamma_{\text{нас.}}} \quad (2.35)$$

Относительная влажность является функцией температуры. Воздух становится более сухим с повышением температуры. С другой стороны, с понижением температуры воздух становится все более влажным. Температура, при которой воздух становится насыщенным парами воды, называется точкой росы.

3. Влагосодержание χ – это отношение массы пара в воздухе по отношению к массе воздуха, в котором он распределен.

$$\chi = \frac{M_p}{M_a} \quad (2.36)$$

где M_n - масса паров воды,

M_a - масса паров воздуха.

4. Теплосодержание – количество тепловой энергии воздуха сухого и водяного пара в сумме.

$$Q_a = c_a t + (595 + c_v t)x \quad (2.37)$$

где Q_a – теплосодержание воздуха,

$c_a t$ – теплосодержание сухого воздуха,

$(595 + c_v t)x$ – теплосодержание водяных паров, находящихся в воздухе.

Для сушки твердых веществ применяются:

1. воздушные сушилки шкафные и ленточные,
2. сушилки с псевдооживленным слоем,
3. сушилки с силикагельными колонками,
4. сушилки с инфракрасными излучателями,
5. высокочастотные сушилки.

Для сушки жидкостей применяют:

1. вакуум-сушильные шкафы,
2. вальцовые вакуум сушилки, которые изготавливаются трех типов:
 - а). одновальцовая сушилка с погруженным вальцом;
 - б). одновальцовая сушилка с не погруженным вальцом;
 - в). двухвальцовая сушилка;
3. сушка распылением или распылительная сушилка;
4. сушка с помощью водоотнимающих средств.
5. лиофильная сушилка или сублимационная сушилка.

В галеново-фармацевтическом производстве для высушивания жидкостей применяются контактные и воздушные сушилки.

Контактная сушилка. Сущность метода контактной сушки заключается в том, что материал подается на горячую поверхность. Обогрев поверхности производится тепловым носителем – газ, пар и т.д. Прогревание материала происходит за счет теплопроводности и за счет излучения нагретой стенки. Удаление влажного воздуха из сушилки производится вентиляцией сушилок.

Высушиванию в контактных сушилках подвергают чаще всего сгущенные вытяжки из растительного материала. Однако поскольку эти вытяжки содержат термолабильные вещества, то процесс сушки в контактных сушилках желательно проводить в условиях невысокой температуры, что достигается созданием вакуума.

Простейшей конструкцией контактных вакуум сушилок является вакуум-сушильный шкаф системы Пассбурга (1881 г.). Шкаф представляет собой чугунный корпус призматической формы. Сушильная по-

верхность представлена пустотелыми плитами, обогрев которых производится паром.

В корпус вмонтировано 2 двери, что создает удобства для загрузки и выгрузки шкафа.

Процесс загрузки вакуум-сушильного шкафа начинается после предварительного его прогрева. Высушиваемый материал помещается на противни, чаши или другие емкости. Последние помещают в шкаф, закрывают дверцы и затягивают болтами. Включают вакуум-насос. Следует иметь в виду, что высушивание растительных вытяжек сопровождается сильным вспениванием, а вспенивание является благоприятным фактором в процессе высушивания, так как увеличивается поверхность испарения. Но следует иметь в виду, что вспенивание может быть настолько сильным, что жидкость выливается из сосудов, что приводит к потерям материала и загрязнению сушилок.

Во избежание подобных явлений при сильном вспенивании необходимо уменьшить вакуум, то есть, через воздушный кран впустить немного воздуха. Температура сушки в сушильных шкафах достигает 55-60°C. По окончанию сушки подвод пара прекращают, дают остыть шкафу, перекрывают вакуумный трубопровод и выпускают воздух для ликвидации разрежения внутри шкафа. Затем выгружают материал.

В настоящее время, кроме призматических шкафов выпускаются цилиндрические. Они более рациональны, так как более прочны.

Вакуум сушильные шкафы являются широко распространенными сушилками, пригодными для сушки самого разнообразного материала. Однако сушильные шкафы имеют и следующие недостатки:

1. Невысокая производительность, высушивание около 1 кг в час на 1 м² площади.
2. Ручное обслуживание;
3. Опасность перегрева высушиваемого материала.

Вальцовые сушилки. Стремление избежать утомительного труда по загрузке и выгрузке вакуум сушильных шкафов, простое и тепловых потерь, увеличить производительность труда привело к созданию непрерывно действующих вакуум-вальцовых сушилок. Кроме высокой производительности они обладают тем преимуществом, что тепловой контакт высушиваемого материала с сушащей поверхностью кратковременен – 7-15 секунд.

Сушка производится на наружной поверхности полых медных или алюминиевых цилиндров, обогреваемых изнутри паром. Вальцы вращаются со скоростью 2-8 об/мин. При вращении на поверхности вальцов образуется пленка жидкости, которая высыхает на протяжении 3/4 - 7/8 одного оборота вала. Толщина слоя составляет от 0,1 до 1 мм.

В конструктивном отношении вальцовые вакуум-сушильные аппараты могут быть:

1. Одновальцовые сушилки с частично погруженным в непрерывно притекающую массу высушиваемого материала. Она пригодна только для легко текучих жидкостей или растворов.

2. Одновальцевая вакуум сушилка с непогруженным вальцом. Преимущество состоит в том, что высушиваемый материал подается на поверхность вальца через питающий ролик, что исключает перегрев жидкости и регулируют толщину слоя жидкости.

3. Двухвальцевая вакуум сушилка. В отличие от предыдущих, высушиваемый материал подается в сушилку сверху, в пространство между барабанами, величина этого пространства регулируется.

Производительность одно-вальцевой сушилки 20-45 кг/м² в час, а двух-вальцовой 20-70 кг/ м² в час.

Воздушная сушилка. В случае, когда высушиваемый материал особенно чувствителен к температурным воздействиям и даже несколько секунд сушки является весьма ощутимым, применяются распылительные воздушные сушилки, в которых производится высушивание жидкости в виде мельчайших капель. Это комбинированный технологический процесс, объединяющий процессы выпаривания и сушки. Распылением значительно увеличивается поверхность жидкости, так что при диаметре капель в 10-50 микрометров один литр распыленной жидкости может достигнуть поверхности 600 м². При таких значительных поверхностях и высокой температуре до 200°С происходит моментальное испарение влаги в капле, и продолжительность сушки каждой капли занимает 0,01-0,04 сек.

Различают три типа распылителей.

1. Центробежные или дисковые распылители. Диск вращается со скоростью до 20 тыс. оборотов в минуту. Жидкость подается в центр диска и разбрызгивается по краям.

2. Пневматические распылители, работают по аналогии с пульверизатором: две трубы вставленные одна в другую. По внутренней – течет струя воздуха с давлением в 5 атм., а по наружной – жидкость.

3. Механическая форсунка – жидкость течет под большим давлением – до 200 атм. по спирали и под действием центробежной силы распыляется при выходе через узкое отверстие. Чем больше давление и меньше диаметр сопла, тем меньше диаметр частиц.

В фармацевтическом производстве наиболее удобно использовать дисковые распылители, которые позволяют распылять как легко подвижные, так и вязкие жидкости.

Распылительная сушилка работает следующим образом. Высушиваемая жидкость из сборника поступает в сушильную камеру на распылительный диск, вокруг которого образуется зона тумана. Воздух, поступающий снизу от вентилятора и подогретый калорифером, устремляется через облако тумана. Получающийся продукт высушивания в виде тонкого порошка падает на дно и подметается вращавшимися щетками к шнеку, а затем в приемник. Мельчайшая пыль, суспендированная в парогазовом потоке, задерживается тканевыми рукавами и также попадает на шнек под действием встряхивающих колотуш.

Сушка с помощью водоотнимающих веществ. Удалять влагу можно и путем сорбции, то есть поглощения ее гигроскопическими веществами. По отношению к воде таковыми являются силикагель, хлористый кальций, сульфат натрия б/в, известь, серная кислота и др.

Аппараты, в которых осуществляется сушка, работают по принципу эксикаторов. Примером такой сушки является абсолютирование спирта CaCl_2 или обезвоженным сульфатом меди и т.д., осушение масляных извлечений прокаленным сульфатом натрия.

ТЕОРИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ

Как известно, в растительном сырье находятся действующие, сопутствующие и балластные вещества. Например, в листьях наперстянки имеются действующие вещества – сердечные гликозиды, сопутствующие вещества – сапонины, которые способствуют растворению и экстрагированию гликозидов, пектины, слизи, камеди, которые смягчают и делают более постепенным действие гликозидов; балластные вещества – клетчатка, белковые вещества, красящие, хлорофилл и др.

При приеме цельного или измельченного сырья больной вынужден принимать одновременно все эти вещества. Очевидно, такой способ применения лекарственного растительного сырья не всегда рационален.

Более рациональным является извлечение из растительного лекарственного сырья действующих и сопутствующих веществ, при максимально возможном удалении балластных и вредных веществ сырья.

Это достигается путем экстрагирования веществ из сырья наиболее подходящими, в каждом конкретном случае экстрагентами (лекарственные вещества неодинаково растворимы в разных растворителях).

Таким образом, извлечение как процесс представляет переход экстрактивных веществ из сырья в жидкость. Продукт, содержащий извлеченные вещества, называется вытяжкой.

Массообмен – явление переноса веществ в пределах одной или нескольких фаз, лежащее в основе процессов разделения разнообразных смесей. К массообменным процессам, кроме экстрагирования относятся:

Сушка – удаление влаги из твердых влажных материалов путем ее испарения. Этот процесс представляет собой переход влаги из твердого влажного материала в паровую или газовую фазу.

Ректификация и перегонка – разделение жидкой смеси на компоненты путем противоточного взаимодействия потоков пара и жидкости. Этот процесс включает переходы вещества из жидкой фазы в паровую и из паровой в жидкую.

Адсорбция – избирательное поглощение газов, паров или растворенных в жидкости веществ поверхностью пористого твердого поглотителя (адсорбента), способного поглощать одно или несколько веществ из смеси. Этот процесс представляет собой переход вещества из газовой, паровой или жидкой фаз в пористый твердый материал. Разновидностью адсорбции является ионный обмен.

Абсорбция – избирательное поглощение газов или паров жидким поглотителем. Этот процесс представляет собой переход вещества из газовой или паровой фазы в жидкую.

К массообменным процессам относятся также кристаллизация и растворение.

Как видно, в процессе массообмена чаще участвуют три вещества:

- 1) распределяющее вещество, составляющее первую фазу;
- 2) распределяющее вещество, составляющее вторую фазу;
- 3) распределяемое вещество, переходящее из одной фазы в другую.

При отклонении от состояния равновесия происходит переход вещества из фазы, в которой его содержание выше равновесного, в фазу, где содержание этого вещества ниже равновесного.

Массообменные процессы обратимы, т.е. распределяемое вещество может переходить из одной фазы в другую в зависимости от концентрации этого вещества в обеих фазах и условий равновесия.

Скорость перехода вещества пропорциональна степени отклонения от равновесия, которую можно выразить как разность концентраций – рабочей концентрации вещества в одной из фаз и равновесной концентрации в ней данного вещества. Эта разность концентраций является движущей силой процесса массопередачи. Кроме того, скорость перехода вещества прямо пропорциональна поверхности соприкосновения фаз.

Скорость перехода вещества (или количество перехода вещества в единицу времени) прямо пропорциональна движущей силе процесса.

$$M = KF\Delta C \tau \quad (2.38)$$

$$\frac{dM}{dF \cdot dt} = K\Delta C \quad (2.39)$$

где: K – коэффициент массоотдачи;

F – поверхность соприкосновения фаз;

M – масса вещества, переходящее из одной фазы в другую;

ΔC – движущая сила массообмена;

τ – время.

Движущая сила процесса может быть выражена не только через разность концентраций: рабочей и равновесной, но и как разность парциальных давлений, разность температур, разность активностей и т.д.

Экстрагирование – процесс полного или частичного разделения смеси жидких и твердых веществ с помощью растворителя (экстрагента), в котором составные части смеси неодинаково растворимы. Представляет собой извлечение растворенного вещества из одной жидкости в другую жидкость или извлечение веществ из твердой фазы в жидкую. Мы рассматриваем процесс экстрагирования из твердого вещества – лекарственного растительного сырья. Этот вид экстрагирования представляет собой процесс избирательного растворения одного или нескольких компонентов из смеси твердых веществ жидким растворителем – экстрагентом.

Процесс экстрагирования управляется законами диффузии и равновесного распределения.

Экстрагирование лекарственных веществ из растительного сырья представляет сложный физико – химический процесс, состоящий из трех стадий:

- 1) проникновение экстрагента в растительный материал, растворение и десорбция;
- 2) внутренняя диффузия;
- 3) внешняя диффузия.

Рассмотрим отдельно одну растительную клетку, окруженную экстрагентом. Клетка имеет оболочку, внутри которой расположена протоплазма. Если растительная клетка жива, то она обладает свойством поглощать из окружающей среды воду и не пропускает наружу вещества, растворенные в клеточном соке. Например, если в воду поместить кусок свежего срезанного солодкового корня или свеклы, имеющих сладкий вкус, то сколько бы мы не держали их в воде, пока будут живы клетки, вода не станет сладкой. По иному ведут себя высушенные клетки, т.е. погибшие. В них протоплазма погибает, и клеточная стенка приобретает свойства полупроницаемой перегородки. В связи с этим извлечение как процесс начинается с проникновения внутрь клетки экстрагента через полупроницаемую перегородку, то есть, начинается с диализа.

Затем экстрагент, в зависимости от своей природы, растворяет определенную группу веществ. Внутри клетки вещества находятся в виде различных комплексов. Поэтому наряду с растворением имеет место и десорбция одних веществ от других, о чем говорил еще Цвет. Внутри клетки образуется высоко-концентрированный раствор растворенных веществ. Ввиду большой разницы между концентрацией раствора в клетке и вне ее начинается переход растворенных или экстрактивных веществ в экстрагент, находящийся вне клетки. Следовательно, опять наблюдается стадия диализа, т.е. диффузия молекул растворенных веществ через оболочку клеток. Следующая стадия процесса извлечения – внешняя диффузия (движущий фактор, благодаря наличию разности концентраций). Процесс диффузии продолжается до равновесного состояния.

Различают два вида внешней диффузии – молекулярную диффузию и конвективную диффузию.

Молекулярная диффузия – такая, которая осуществляется путем проникновения молекул через слой неподвижного экстрагента.

Конвективная диффузия – проникновение молекул растворенного вещества не только за счет молекулярной диффузии, но и за счет движущихся частиц носителя, то есть экстрагента.

Молекулярная диффузия подчиняется закону Шюкарева-Фика и выражается следующим уравнением:

$$G = D \frac{F(C_1 - C_2)}{\sigma} \tau \quad (2.40)$$

$$\frac{dG}{dt} = -DF \frac{dc}{dx} \quad (2.41)$$

$$G = \frac{DK\Delta C\tau}{\sigma} \quad (2.42)$$

Количество растворенного вещества, продиффундировавшего через слой экстрагента, прямо пропорционально разности концентраций на границах этого слоя, поверхности слоя, длительности диффузии, коэффициенту диффузии и обратно пропорционально толщине слоя.

Уравнение молекулярной диффузии аналогично уравнению теплопроводности.

$$Q_{\tau} = \frac{\lambda F(t_1 - t_2)}{\sigma} \tau \quad (2.42)$$

Коэффициент диффузии найден Эйнштейном, математически выражается следующим уравнением:

$$D = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r} \quad (2.44)$$

где: R – 8,32 Дж/град моль;

T – абс. температура;

η – вязкость Н сек./м²

r – радиус частиц в м.

Коэффициент диффузии показывает, сколько вещества в кг диффундирует за 1 с через поверхность 1 м², при градиенте концентрации, равном единице, т.е. при толщине слоя в 1 м и разности концентрации на границах слоя 1 кг/м³.

Движущей силой диффузионного процесса является разность концентраций растворенных веществ соприкасающихся жидкостях. Чем эта разность выше, тем при прочих равных условиях больше продиффундирует вещества.

Количество продиффундированного вещества прямо пропорционально площади соприкосновения двух фаз, прямо пропорционально времени и обратно пропорционально толщине слоя экстрагента.

Выше рассмотрена молекулярная диффузия, например, имеющая место при растворении кристаллов вещества. Диффузия в растительном материале отличается от внешней молекулярной диффузии наличием клеточных перегородок или оболочек. Она в тысячи раз протекает медленнее, соответственно уменьшается величина коэффициента диффузии. Диффузия в растительном материале называется внутренней диффузией.

Уравнение внутренней диффузии следующее:

$$S = \frac{D_{\text{вн}}(C_1 - C_2)F\tau}{\sigma} \quad (2.45)$$

Коэффициент диффузии:

$$D_{\text{вн}} = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta} \cdot B \quad (2.46)$$

Отличается наличием поправочного коэффициента В.

Коэффициенты внутренней диффузии:

Ландыш лист	$0,45 \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$	экстракт 70 ⁰ спирт
Красавка лист	$0,9 \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$	экстракт вода
Валериана корень	$0,82 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$	экстракт 70 ⁰ спирт
Солодка корень	$5,1 \cdot 10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$	экстракт 0,25% раствор аммиака

Учитывая математическое выражение коэффициента диффузии, можно сказать, что на диффузионный процесс влияет температура, вязкость среды, радиус диффундируемых частиц. Причем, чем выше температура, тем большее количество продиффундирует вещества. Чем выше вязкость экстрагента и чем больше молекулярная масса и радиус растворенных частиц, тем медленнее протекает диффузия.

Например, коэффициенты для ряда веществ, различающихся размером молекул следующие:

Наименование вещества	D, см ² /с	
	20 ⁰ С	70 ⁰ С
Хлорид натрия	1,34	3,88
Сахароза	0,37	1,07
Альбумин	0,0088	0,0255

Рассмотрим конвективную диффузию. Она происходит тогда, когда экстрагент движется относительно сырья или перемешивается. В таком случае к сырью беспрерывно подходят все новые порции свежего экстрагента. Это увеличивает градиент концентрации, служащий движущим фактором как диффузии, так и процесса извлечения в целом.

При конвективной диффузии количество продиффундированного вещества прямо пропорционально конвективному коэффициенту диффузии (он называется коэффициентом массопередачи), прямо пропорционально поверхности соприкосновения фаз, разности концентраций и времени.

$$G = \beta \cdot F(C_1 - C_2) \cdot \tau \quad (2.47)$$

$$G = \beta \cdot F \cdot \Delta C \cdot \tau \quad (2.48)$$

где: β – коэффициент массоотдачи ($\beta = \frac{m^2}{c}$);

Уравнение (2.47) подобно уравнению конвективного теплообмена (2.49).

$$Q_k = \alpha F(t_1 - t_2) \cdot \tau \quad (2.49)$$

Коэффициент конвективной диффузии показывает, какое количество вещества в кг диффундирует через 1 м^2 поверхности в 1 с при разности концентраций в 1 кг/м^3 .

Конвективный коэффициент диффузии зависит от гидродинамических, физических, геометрических факторов и определяется экспериментальным путем с обработкой данных при помощи теории подобия.

Не вдаваясь в подробности теории подобия, можно указать, что коэффициент массоотдачи находится или определяется диффузионным критерием Нуссельта:

$$Nu = \frac{\beta \cdot \lambda}{D}; \quad (2.50)$$

где: λ – определяющий геометрический размер экстрактора, в м;
 D – коэффициент диффузии.

Этот критерий характеризует процесс массоотдачи у поверхности раздела фаз. Сам критерий Нуссельта является определяемым из кинематического критерия Рейнольдса и диффузионного критерия Прандля.

$$Nu = f(Re, Pr') \quad (2.51)$$

$$Pr = \frac{3600 \cdot \mu}{\rho \cdot D} \quad (2.52)$$

$$Re = \frac{w \cdot \lambda}{\mu}; \quad (2.53)$$

где: ρ – плотность экстрагента;
 μ – вязкость экстрагента;
 λ – определяющий геометрический размер;
 w – массовая скорость экстрагента.

Критерий Прандля характеризует физические свойства среды, а критерий Рейнольдса характеризует гидродинамический режим движения экстрагента.

Определив в каждом конкретном случае критерии Рейнольдса и Прандля, находят критерий Нуссельта и коэффициент конвективной диффузии β :

$$\beta = \frac{Nu \cdot D}{\lambda} \quad (2.54)$$

Таким образом, процесс извлечения является сложным физико-химическим процессом. На этот процесс оказывают влияние различные факторы: размер экстрагируемых частиц, температура, природа экстрагента, вязкость, продолжительность нагревания, перемешивания и т.д.

Экстрагирование, как вид массообмена, подчиняются уравнению (2.51).

Суммарный коэффициент массопередачи при экстрагировании растительного сырья имеет вид:

$$K = \frac{1}{\frac{1}{\beta} + \frac{\lambda}{D_e} + \frac{S}{D_c}} \quad (2.55)$$

- где: K – коэффициент массопередачи;
 D_c – коэффициент молекулярной диффузии;
 D_e – коэффициент внутренней диффузии;
 β – коэффициент конвективной диффузии;
 λ – размер частиц;
 S – толщина пограничного слоя.

Таким образом, экстрагирование в системе лекарственное растительное сырье – жидкость в случае конвективной диффузии можно представить так:

- 1) диффузия молекул экстрагента внутрь клеток или диализ ;
- 2) растворение и десорбция лекарственных веществ;
- 3) внутренняя молекулярная диффузия лекарственных веществ в сырье;
- 4) внешняя молекулярная диффузия в диффузионном пограничном слое;
- 5) конвективная диффузия.

Первое уравнение Фика описывает установившийся, стационарный процесс диффузии, когда концентрация вещества в каждой точке системы остается постоянной.

В действительности экстрагирование представляет собой нестационарный процесс, скорость которого изменяется во времени и концентрация веществ также изменяется в каждой точке.

Этот процесс описывается вторым уравнением Фика:

$$\frac{\partial c}{\partial \tau} = \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (2.56)$$

где c – концентрация вещества; τ – время; x, y, z – трехмерная диффузия.

Решение дифференциального уравнения (2.56) возможно при задании граничных (краевых) условий для частичек лекарственного сырья в виде пластины, шара или цилиндра.

На процесс экстрагирования оказывают влияние характеристики и параметры как сырья, так и экстрагента.

Растительное сырье должно соответствовать по качеству ГФ или ФС по действующим и экстрактивным веществам, влажности, размеру частиц и др.

Из уравнений диффузии видно, что чем больше поверхность соприкосновения твердой и жидкой фазы, тем выше скорость диффузии, тем больше продиффундирует вещества в единицу времени. Раз это так, то следует вывод, что чем более высока будет степень измельчения сырья, тем выше скорость экстрагирования. Этот вывод логичен, но ошибочен. Практика показала, что слишком измельченные порошки нельзя

применять для экстрагирования. Такой порошок содержит очень много разрушенных клеток, из которых вымывается все содержимое. В этом содержимом имеется большое количество коллоидных частиц, нерастворимых в экстрагенте, которые образуют устойчивую взвесь. В результате этого готовую вытяжку очень трудно осветлить или профильтровать. Коллоидные частицы проходят через фильтр.

Мелко измельченный материал затрудняет прохождение экстрагента через сырье или прекращает его полностью в таком методе экстракции, как перколяция или реперколяция. Особенно это касается сырья, содержащего слизь.

Слишком мелкий материал увеличивает гидродинамическое сопротивление движению экстрагента и замедляет его.

При применении более крупного порошка этих отрицательных явлений не наблюдается, однако значительно уменьшается скорость экстракции.

Значит применять очень крупные куски растительного материала невыгодно, так как процесс экстрагирования будет слишком продолжительным и неполным: например, из листьев толокнянки со степенью измельчения 4 мм извлекается 53 % арбутина, а со степенью измельчения 0,75 мм – 93 %.

Имеет значение не только степень измельчения, но и метод. Корни алтея, содержащие слизистые вещества и крахмал желательно измельчать квадратной резкой с гладкими срезами, а не рваными, так как при этом меньше вымывается крахмала и чище вытяжка.

В каждом конкретном случае исходят из того, что оптимальная степень измельчения зависит от химического состава, анатомического строения, метода измельчения растительного материала.

Экспериментальный оптимум измельчения 0,5 - 2 мм.

Не нужно измельчать:

- траву и листья горицвета,
- траву и листья красавки,
- траву и листья наперстянки,
- листья чая,

Доброкачественность сырья А представляет собой отношение содержания действующих веществ (а) к количеству экстрактивных веществ(в).

$$A = \frac{a}{b} \quad (2.57)$$

Доброкачественность препарата А₁, приготовленного из этого сырья, представляет собой отношение содержания действующих веществ (а) к сухому остатку (с).

$$A_1 = \frac{a}{c} \quad (2.58)$$

Относительная доброкачественность B представляет собой отношение доброкачественности препарата A_1 к доброкачественности сырья A :

$$B = \frac{A_1}{A} \quad (2.59)$$

Если $A_1 > A$ то и $B > 1$ (выбор технологии и экстрагента хороший); если $A_1 < A$ то и $B < 1$ (выбор технологии и экстрагента плохой).

Пример. Доброкачественность коры крушины и экстракта крушины равны:

$$A = \frac{a}{b} = \frac{6}{20} = 0,3 \quad A_1 = \frac{a}{c} = \frac{1,2}{16} = 0,075 \quad B = \frac{A_1}{A} = \frac{0,075}{0,3} = 0,25.$$

Низкая цифра $0,25 < 1$ свидетельствует о том, что использован неудачный экстрагент 30° спирт по ГФ IX. В ГФ X экстрагент заменен на 70° спирт.

Пористость сырья – это отношение объема пор к объему, занимаемому сырьем. Порозность сырья – это величина пустот между кусочками измельченного растительного материала.

Пористость и порозность сырья влияют на поглощательную способность сырьем экстрагента. Поглощательная способность сырья может колебаться от 1 до 3 и более. Чем выше поглощательная способность сырья, тем меньший выход экстрактивных веществ.

Коэффициент вымывания характеризует величину быстрой экстракции веществ из разрушенных растительных клеток. Коэффициент вымывания численно равен количеству экстрактивных веществ, переходящих в растворитель за первый час экстрагирования.

На степень экстрагирования оказывает влияние характер растворителя и метод получения вытяжки.

Важную роль в процессе экстрагирования имеет извлекатель.

К извлекателям предъявляются следующие требования:

1. Извлекатель должен обладать достаточно хорошей избирательностью, то есть, он должен по возможности хорошо растворять лекарственные вещества и не растворять балластные, ненужные вещества.
2. Извлекатель должен быть фармакологически и химически индифферентным.
3. Экстрагент должен обладать бактериостатическими свойствами.
4. Экстрагент должен быть легко летуч, чтобы его можно было отгонять при невысокой температуре, однако не слишком летуч (опасно в пожарном отношении и увеличиваются потери экстрагента).
5. Экстрагент должен быть дешевым, доступным, негорючим и неогнеопасным.

В качестве экстрагентов используются: неорганические и органические вещества, воду, кислоты, спирт этиловый, метиловый, пропиловый,

эфир, ацетон, глицерин, уксусную кислоту, этилолеат, жирные масла, дихлорэтан, хлороформ, хлористый этилен, четыреххлористый углерод и др.

Сравнительная характеристика экстрагентов.

Вода как экстрагент наиболее часто применяется при получении вытяжек, например, настоев и отваров, слизистые извлечения, при получении водных, густых и сухих экстрактов.

Она обладает следующими положительными качествами. Дешева, негорюча и неогнеопасна, хорошо растворяет многие лекарственные вещества, особенно полярного характера. Вода фармакологически индифферентна. Недостатки воды как экстрагента – вода плохо проникает через клеточные оболочки, пропитанные гидрофобными веществами, вода не растворяет гидрофобных лекарственных веществ (масел, смол и т. д.). Вода как полярный растворитель способствует гидролизу ряда лекарственных веществ, напр., гликозидов. Вода не обладает бактериостатическими свойствами.

Для улучшения растворяющей способности воды, в некоторых случаях к ней добавляют кислоты. Подкисленная вода хорошо растворяет соли алкалоидов и других фармакологически активных веществ, обладающих слабыми основными свойствами. Растворами щелочей экстрагируют сапонины тритерпеновой группы и фенолы.

Этиловый спирт применяется так же очень широко, особенно при получении жидких фитопрепаратов, напр., экстрактов, жидких, спиртовых концентратов, настоек. Спирт обладает хорошим качеством – бактериостатичностью. При концентрации спирта – водного раствора 20% и выше в нем не развивается микрофлора. Спирт хорошо растворяет многие лекарственные вещества (алкалоиды, смолы, эфирные масла, гликозиды и некоторые др.). Балластных веществ спирт извлекает меньше воды, причем тем меньше, чем он крепче. Спирт достаточно легко летуч, что способствует более легкому удалению экстрагента из вытяжек в случае получения экстрактов.

Однако спирт обладает и недостатками:

- 1) обладает дубящими свойствами и поэтому закупоривает межклеточные ходы и поры клеток, затрудняя проникновение экстрагента;
- 2) горюч и огнеопасен, поэтому при работе со спиртом нужно соблюдать меры противопожарной безопасности;
- 3) является фармакологически неиндифферентным продуктом.

Этиловый эфир как экстрагент, применяется значительно реже воды и спирта. Используется при получении некоторых настоек и экстрактов, а также новогаленовых препаратов. Этиловый эфир хорошо растворяет неполярные лекарственные и балластные вещества. Имеет более низкую температуру кипения нежели спирт и в связи с этим значительно более огнеопасен и взрывоопасен. Работа с эфиром требует особых мер предосторожности в противопожарном отношении. Это ограничивает

его применение как экстрагента. Кроме того эфир обладает сильно выраженным фармакологическим действием – снотворным и применяется для наркоза.

Глицерин представляет собой трехатомный спирт. В силу высокой вязкости, как самостоятельный экстрагент, не используется. Входит в состав извлекающих смесей.

Жирные масла применяются редко как специальные экстрагенты при получении настоящих масел и некоторых экстракционных мазей.

Хлороформ - неполярный растворитель, по растворяющей способности близок к спирту. Обладает наркотическими свойствами, однако не горит и не взрывоопасен. Используется при получении новогаленовых препаратов наиболее часто.

В отдельных случаях как экстрагент, используют бензин, ацетон, дихлорэтан, амилловый спирт, сероуглерод и др.

Экстрагирование сжиженными газами. Возможно экстрагирование ряда лекарственных веществ сжиженными газами: углекислотой, пропанбутаном. Такое экстрагирование весьма целесообразно для чрезвычайно термолабильных веществ, не выдерживающих $t = 40-50^{\circ}\text{C}$. После извлечения – экстрагент при нормальном давлении быстро испаряется и получается сухой остаток экстрактивных веществ.

Как видно из уравнения коэффициента диффузии – повышение температуры способствует увеличению скорости диффузии, а значит и скорости экстракции.

Экстрагирование при повышенной температуре ведут только для водных извлечений, так как спирт и эфир в особенности быстро улетучиваются, помещение насыщается взрывоопасными парами.

Применять повышенную температуру для увеличения скорости экстракции можно лишь ограниченно, так как: многие лекарственные вещества термолабильны; сильно увеличивается выход балластных веществ, происходит клейстеризация крахмала. Горячую воду целесообразно применять при экстракции коры и корневищ, так как это способствует сепарированию тканей. Горячая вода инактивирует ферменты.

Вязкость влияет на процесс экстракции следующим образом. С повышением вязкости скорость экстракции уменьшается. Нужно применять низковязкие экстрагенты. Следует отметить, что повышение температуры экстракции снижает вязкость экстрагента.

Малая вязкость у метанола, ацетона, эфира, гексана, этилацетата, хлороформа.

Наибольшей поверхностной активностью обладает вода и глицерин. Для снижения поверхностного натяжения прибавляют ПАВ, увеличивающие выход алкалоидов из скополии на 3 - 4 % и др. веществ.

Повышение эффективности экстрагирования может быть достигнуто с помощью сатураций. Сырье заливают экстрагентом, насыщают газом под давлением. При снятии давления газ внутри растительного

материала выделяется в газообразном состоянии и вытесняет концентрированный раствор лекарственных веществ. Наиболее удобно использовать CO_2 и NH_3 .

Воздействие электрического тока ускоряет $D_{\text{вн}}$ электролитов. В электрическом поле 36 V, при силе тока 15 A удалось повысить выход алкалоидов дурмана на 20 %.

Постоянное и переменное поле увеличивает экстрагирование, так как снижается сольватация, увеличивается коэффициент диффузии.

Так как разность концентраций является движущим фактором диффузии и экстракции в целом, то целесообразно поддерживать максимально возможно большую разность. Это достигается перемешиванием сырья с экстрагентом и непрерывным движением экстрагента через сырье или заменой извлекателя чистым экстрагентом.

По уравнению Фика увеличение времени извлечения прямо пропорционально количеству извлеченного вещества. Однако проводить извлечение слишком длительное время не рекомендуется. Часто лекарственные вещества экстрагируются значительно быстрее балластных. Поэтому длительное экстрагирование способствует не столько полноте извлечения, сколько более полному вымыванию ненужных экстрактивных веществ. Длительное извлечение не оправдывает себя экономически и отрицательно сказывается на качестве продукта.

Часть третья **ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Глава 3.1

ПРОИЗВОДСТВО ПОРОШКОВ И СБОРОВ

Порошки (Pulveres) по ГФ XI – это твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ, обладающая свойством сыпучести.

Основными операциями заводского изготовления порошков являются:

1. Измельчение твердых лекарственных веществ;
2. Просеивание отдельных ингредиентов;
3. Смешивание;
4. Упаковка и маркировка.

При изготовлении сложных порошков часто после смешивания порошков их просеивают и вновь смешивают и фасуют.

Номенклатура производства порошков не велика. Из простых порошков выпускают борную кислоту, калия перманганат, магнезия сульфат. Из сложных порошков готовят сложный лакричный порошок, карловарскую (карлсбадскую) искусственную соль, присыпки – детскую, амиказола, гальманин и др.

Измельчают исходные лекарственные вещества до оптимальной степени измельчения в зависимости от назначения готового продукта. Например, кристаллические вещества, предназначенные для изготовления растворов, измельчают до размера 0,2-0,3 мм, присыпки – до размера 0,09-0,093 мм и т.д.

Порошки, для которых не указана измельченность, должны иметь размер частиц не более 0,160 мм.

Некоторые материалы, например, воски, смолы, камеди, твердые жиры измельчают с охлаждением – для увеличения хрупкости материала. Охлаждение осуществляется подачей холодного воздуха в мельницу или предварительным помещением продуктов в холодильник.

Некоторые материалы порошокуют с добавлением других веществ, например, камфору или борную кислоту порошокуют с добавлением эфира или спирта и т.д.

Для измельчения твердых лекарственных и вспомогательных веществ применяют машины для предварительного и окончательного измельчения. Сверхтонкое измельчение осуществляют в вибрационных, струйных и коллоидных мельницах.

Классификацию измельченных порошков осуществляют просеиванием. Степень измельчения порошков по ГФ XI представлена в таблице 3.1.

Основной операцией при изготовлении сложных порошков является смешивание. Оно осуществляется в специальных смесительных машинах барабанного или лопастного типа.

Барабанные смесители представляют собой вращающиеся на горизонтальных осях барабаны различной формы: цилиндрические, прямоугольные и т.д. Барабанные смесители предназначены для смешивания сыпучих порошков. Оси смесителя могут располагаться симметрично барабану и асимметрично. Во втором случае обеспечивается более сильное встряхивание и перебрасывание материала.

Таблица 3.1.

Классификация измельченных порошков и сита по ГФ XI

Наименование порошка	Номер	Размер отверстий, мм	Материал сита	Форма отверстий
Крупный порошок (Pulvis grossus)	20	2,0±0,07	Решетное полотно	Круглая
	10	1,0±0,07	Тканевая сетка	Квадратная
	0,5	0,5±0,05		
	1,898	1,898±0,171		
	0,990	0,990±0,089		
	0,472	0,472±0,043		
Среднекрупный (Pulvis modice grossus)	21	0,310±0,040	Шелковая ткань	Многоугольная
	10	0,300±0,040	Капроновая ткань	Квадратная
	250	0,250±0,035		
	23	0,329±0,032		
	25	0,294±0,031		
Среднемелкий (Pulvis modice subtilis)	32	0,200±0,030	Шелковая Ткань	Многоугольная
	35	0,219±0,022	Капроновая ткань	Квадратная
	38	0,195±0,021		
Мелкий (Pulvis subtilis)	35	0,160±0,025	Шелковая Ткань	Многоугольная
	38	0,150±0,025	Капроновая ткань	Квадратная
	46	0,156±0,016		
	49, 490	0,143±0,015		
Мельчайший (Pulvis subtilissimus)	46	0,120±0,020	Шелковая ткань	Многоугольная
	58,580	0,122±0,013	Капроновая ткань	Квадратная
Наимельчайший (Pulvis longe subtilissimus)	61	0,090±0,015	Шелковая Ткань	Многоугольная
	76	0,065±0,015	Капроновая ткань	Квадратная
	73,730	0,093±0,009		

Скорость вращения барабанов определяется габаритами смесителя, целями смешения и т.д. Однако она не может быть больше критической (наподобие шаровых мельниц), так как при большой скорости может возникнуть большая центробежная сила, которая прижмет порошки к стенкам.

Кроме этого, для смешивания порошков применяют шаровые мельницы.

Частная технология порошков.

Фармацевтическая промышленность выпускает небольшое количество сложных порошков.

Сложный лакричный порошок.

Pulvis Glycyrrhizae compositus (ГФ IX, ст. 400).

Состав:

корня солодкового в порошке	– 20 ч
листьев сенны в порошке	– 20 ч
плодов фенхеля в порошке	– 10 ч
серы очищенной	– 10 ч
сахара в порошке	– 40 ч.

Приготовление: предварительно просеянные порошки смешивают в смесителе, просеивают и вторично перемешивают. Фасуют. Хранят в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте. Срок хранения 2 года. После переконтроля еще 2 года.

Принимают внутрь по чайной ложке утром натощак как легкое слабительное, в частности, при геморрое.

2. Карлсбадская или карловарская соль искусственная

Sal. Carolinum factitium.

Состав:

натрия сульфата высушенного	– 44 ч
натрия гидрокарбоната	– 36 ч
натрия хлорида	– 18 ч
калия сульфата	– 2 ч.

Получение: ингредиенты измельчают, просеивают и смешивают. Упаковывают по 125 г.

Применяют в качестве слабительного средства. По 1 столовой ложке на 1/2 стакана холодной воды. Растворяют 6,0 г соли в 1 л воды.

Натуральную карловарскую соль (Чехия) различной температуры применяют при инфекционной желтухе, желудочных и других заболеваниях по 1-2 чайных ложки на 0,5 л теплой кипяченой воды. Пьют натощак за 1 час до завтрака, обеда, ужина. Для достижения слабительного действия, следует пить раствор холодным.

Кроме перечисленных сложных порошков, выпускаются промышленностью присыпки: гальманин – *Galmaninum*, детскую присыпку – *Aspersio puerilis*, присыпку амиказола – *Aspersio Amycasoli* др.

Состав гальманина:

кислоты салициловой – 2 ч
цинка оксида – 10 ч
крахмала – 44 ч
талька – 44 ч.

Состав детской присыпки:

цинка оксида – 10 ч
крахмала – 10 ч
талька – 80 ч.

Состав присыпки амиказола:

амиказола – 2 или 5 ч
талька – 98 или 95 ч.

Сборы (*Species*) представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья, иногда с примесью солей, эфирных масел и др. (ГФ Х ст. 628).

Сборы – одна из древнейших лекарственных форм. Из экстемпоральной рецептуры они перешли в заводскую. Сборы, как и порошки, бывают простые и сложные, дозированные и недозированные, а также прессованные. Более совершенной формой сборов являются специально приготовленные экстракты (растворимые чаи) в бумажных пакетах. Простые сборы чаще относят к порошкам.

По способу применения сборы подразделяют для внутреннего, наружного и ингаляционного применения (курительные сборы).

Сборы предназначены для использования в домашних условиях. Из них готовят настои, отвары, витаминные чаи, полоскания, припарки. Сборы дозируются ложками, т.е. неточно, поэтому в сборы, как правило, не вводят ядовитые и сильнодействующие растения. Некоторые прописи используют для курения, например, противоастматический сбор.

Составы сборов нормируются фармакопейными статьями и техническими условиями. В таблице 3.2 приведены некоторые составы сборов по О.А. Ляпуновой.

Гипогликемический сбор Арфазетин – *Arfasetinum* предназначен для лечения легкой и средней тяжести сахарного диабета. Содержит побеги черники и створки плодов фасоли обыкновенной по 2 ч; корень аралии маньчжурской (или корневище с корнями заманихи) и плоды шиповника – по 1,5 ч; траву хвоща полевого, траву зверобоя, цветки ромашки аптечной – по 1 ч. Антимикробный, противовоспалительный сбор Элекасол – *Elecasolum* используется для лечения заболеваний мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, везикулит, простатит) дыхательных путей, ЖКТ, кожи. Содержит травы череды 1 ч; цветки ромашки – 1 ч; корень солодки – 2 ч; лист шалфея – 2 ч; лист эвкалипта прутовидного – 2 ч; цветки календулы – 2 ч.

Таблица 3.2.

Наименование	Состав	Части			
		1	2	3	4
Грудной Species pectorales	Сосновые почки	-	-	1	-
	Листья мать -и- мачехи	2	4	-	2
	Листья подорожника	-	3	-	-
	Листья шалфея	-	-	1	-
	Трава душицы обыкновенной	1	-	-	-
	Корень алтея	2	-	2	2
	Корень солодки	-	3	2	2
	Плоды аниса	-	-	1	-
Плоды фенхеля	-	-	-	1	
Успокоительный Species sedativae	Листья мяты перечной	2	-	-	-
	Листья трилистника	2	-	-	-
	Соплодия (шишки) хмеля	1	-	-	-
	Корень и корневища валерианы	1	-	-	-
Желчегонный Species cholagogae	Соцветия бессмертника песчаного	4	4	-	-
	Листья мяты перечной	2	2	-	-
	Листья трилистника	3	-	-	-
	Трава тысячелистника	-	2	-	-
	Плоды кориандра	1	2	-	-
Вязущий, закрепляющий Species adstrigens	Плоды черемухи обыкновенной	6	-	-	-
	Плоды черники обыкновенной	4	-	-	-
	Соплодия ольхи	-	7	-	-
	Корневища горца змеиного	-	3	8	5
	Корневища щавеля конского	-	-	-	5
	Корневища лапчатки прямостоячей	-	-	2	-
Мочегонный Species diureticae	Листья толокнянки	6	4	-	-
	Листья березы повислой	-	-	5	2
	Трава хвоща полевого	-	-	5	4
	Цветы василька синего	2	-	-	-
	Корень солодки	2	2	-	-
	Плоды можжевельника обыкновен.	-	4	-	4
Потогонный Species diaphoreticae	Соцветия липы	5	-	2	-
	Плоды малины	5	4	2	-
	Плоды аниса	-	-	2	-
	Листья мать-и-мачехи	-	4	2	-
	Листья брусники	-	-	2	-
	Трава душицы обыкновенной	-	2	-	-
Ветрогонный Species carminativae	Листья мяты перечной	3	2,5	-	-
	Корневища с корнями валерианы	3	2,5	2	-
	Плоды тмина	3	2,5	5	-
	Плоды фенхеля	3	2,5	5	-
	Соцветия ромашки аптечной	3	-	2	-
	Трава душицы обыкновенной	3	-	5	-
Антигеморроидаль- ный Species antihemorrhoidales	Листья сенны	2	-	-	-
	Трава тысячелистника	2	-	-	-
	Плоды кориандра	2	-	-	-
	Кора крушины	2	-	-	-
	Корень солодки	2	-	-	-

Приготовление сборов состоит из следующих операций:

1. Измельчение сырья;
2. Просеивание;
3. Смешивание ингредиентов;
4. Добавление эфирных масел и солей (бывает не всегда);
5. Упаковка, маркировка.

Первой операцией является измельчение сырья. При измельчении растительных продуктов необходимо учитывать локализацию действующих веществ и морфолого-анатомическое строение. Например, при измельчении красавки жилки листа порошокуются плохо. Отбрасывать их нельзя, а нужно добиваться их максимального измельчения, так как именно в жилках находится больше всего алкалоидов.

При измельчении сырья следует иметь в виду, что оно должно измельчаться без остатка, так как распределение действующих веществ в тканях растения, как правило, неравномерно.

При измельчении растительных и других материалов необходимо предварительно просушивать их до остаточной влажности 6-8%, вместо обычных – 12-14%.

В сборах, предназначенных для приготовления настоев и отваров, устанавливается степень измельчения по ГФ X ст. 349 *Infusa et decosta*:

Листья, цветы, травы не более 5 мм (толокнянка не более 1 мм); стебли, кору, корни, корневища не более 3 мм; плоды и семена не более 0,5 мм.

Корень ревеня, березовый гриб (чагу), корень мыльнянки, корень элеутерококка, кору калины, корневище заманихи, корневище папоротника измельчают в щековых и молотковых дробилках ДМ-400, дисмембраторах и дезинтеграторах. Применяются следующие виды измельчения: раскалывание, размалывание, ударное действие.

Молотковая дробилка ДМ-400 измельчает материал от 150 мм до 2-7 мм; дисмембратор Д-100 – от 2 мм до 0,05 мм.

Траворезки и корнерезки применяются для измельчения листа подорожника, корневищ валерианы и т.д.

В сборах, предназначенных для ванн, припарок и в смягчительных сборах степень измельчения составляет 2 мм.

Сырье просеивают через сито соответствующего размера и следующей операцией являются смешивание различных видов сырья в смесителях различной конструкции.

В аптечных условиях измельченное сырье смешивают в чашках, ступках, на бумаге шпателем или целлулоидными пластинками. В заводских условиях ингредиенты сбора смешивают в смесителях различной конструкции, например, смесительных барабанах.

Иногда в сборы вводят порошкообразные или жидкие лекарственные вещества, например, соли, эфирные масла.

Соли растворяют в минимальном объеме воды. Получают насыщенный раствор, которым опрыскивают сбор из пульверизатора. Влажный сбор высушивают в сушильном шкафу при температуре 40-60 °С. Если в состав сбора входит значительная масса соли, то в этом случае выбирают один из растительных ингредиентов сбора, лучше содержащий слизистые вещества. Этот вид растительного сырья смачивают водой и обсыпают порошком соли и затем высушивают при температуре не более 60 °С. Частички соли приклеиваются к растительному сырью, которое смешивается затем с остальными ингредиентами сбора. Гигроскопическое, портящееся при увлажнении сырье добавляют в сбор в последнюю очередь, после опрыскивания и высушивания сбора.

Эфирные масла, ментол и т.п. растворяют в спирте 1:10 и опрыскивают полученным раствором. Сбор подсушивают.

После высушивания масса сбора должна быть равна массе всех ингредиентов без учета растворителя.

Сборы упаковывают в коробки, выложенные пергаментной бумагой, или в двойном бумажном пакете по 50,0, 100,0, 150 и 200,0 г. На упаковке указывается состав и способ приготовления сбора.

Промышленность освоила производство прессованных сборов в виде брикетов с насечками по 10 доз почечного чая, валерианы и др. Прессованные сборы легче дозировать и удобнее транспортировать. Прессованные сборы имеют более длительный срок годности.

Более совершенной в технологическом плане, законченной лекарственной формой сборов являются быстрорастворимые чаи. Они представляют собой водные вытяжки из сборов, высушенные распылительной сушкой. Полученные порошки-экстракты фасуют в металлические банки, аналогично растворимому кофе, а также в одноразовые пакеты из специальной бумаги или фольги.

Частная технология

Сбор противоастматический. *Species antiasthmaticae.*

Pulvis antiasthmaticus. Asthmatolum.

Состав по ГФ X, ст. 629.

Листьев белены, крупноизмельченных, 3мм – 1 ч

Листьев красавки, крупноизмельченных, 3 мм – 2 ч

Листьев дурмана, крупноизмельченных, 3мм – 6 ч

Натрия нитрата – 1 ч.

Сбор представляет собой порошок буровато-зеленого цвета, своеобразного запаха. Влаги не более 19 %, алкалоидов 0,2 – 0,25 %.

Упаковывают по 50-80 г в картонные коробки или в виде сигарет по 20 штук.

Хранят по списку Б в прохладном, защищенном от света месте.

Применяют при бронхиальной астме по 1/2 чайной ложке порошка сжигают и вдыхают дым или выкуривают сбор виде сигарет.

Приготовление: крупные порошки листьев, размером частиц 3 мм смешивают в смесителе СПМ-200, увлажняют раствором NaNO_3 1:2, тщательно перемешивают, высушивают при температуре не более 60°C до получения 10 ч сбора.

В случае более высокого содержания алкалоидов добавляют измельченные до 3 мм листья крапивы, смоченные раствором NaNO_3 из расчета 1 ч NaNO_3 на 9 ч листьев крапивы.

Фасовка порошков

Фасовка порошков обычно осуществляется по заданному объему, соответствующему определенной массе порошка дозаторами различной конструкции.

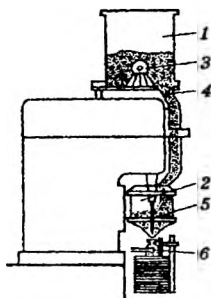


Рис. 3.1. Схема шнекового дозатора.

1 - бункер, 2 - загрузочная воронка, 3 - направляющая мешалка, 4 - дроссельный клапан, 5 - дозирующий шнек, 6 - флакон.

Шнековый дозатор (рис 3.1) работает следующим образом. Порошок из бункера 1 с помощью регулятора подается направляющей мешалкой 3 через дроссельный клапан 4 в загрузочную воронку 2, в которой поддерживается уровень порошка. Дозирование осуществляется поворотом дозирующего шнека 5 во флакон 6.

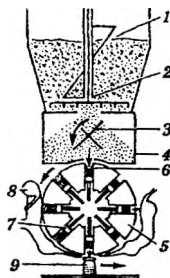


Рис. 3.2. Схема камерного вакуумного дозатора.

1 - загрузочная воронка, 2, 3 - мешалки, 4 - дополнительная камера, 5 - ротор, 6 - дозировочное отверстие, 7 - дозирующие поршни, 8 - рапель, 9 - флакон.

Камерный вакуумный дозатор (рис. 3.2) работает следующим образом. Фасуемый порошок подается в загрузочную воронку 1. Мешалки 2 и 3 обеспечивают равномерное распределение порошка в наполнительной камере 4. В роторе 5, замыкающем низ наполнительной камеры, расположены восемь дозировочных отверстий 6. Из центра ротора в эти отверстия установлены на резьбе дозирующие поршни 7, определяющие объем наполнения. Ротор периодически, после каждого цикла, поворачивается на одну восьмую часть его объема, дозировочные отверстия устанавливаются под наполнительной камерой, при этом порошок всасывается в находящиеся под вакуумом отверстия. После двух циклов наружная поверхность наполнительного колеса очищается ракелем 8, а избыток порошка отсасывается. Дальнейшие два цикла переводят ротор в положение совмещения с отверстием горловины подготовленного флакона 9. Порошок всасывается во флакон под воздействием короткого импульса сжатого воздуха.

ТАБЛЕТКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ТАБЛЕТОК. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА

Таблетки – *tabulettae* (от лат. *tabula* – диск и пластинка) представляют собой твердую дозированную лекарственную форму, получаемую прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенную для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Таблетки впервые появились в Англии. В 1844 г. была издана работа Бракедена "Способ получения пилюль KHCO_3 путем прессования". Этот же автор получил патент в 1843 г. на получение пилюль – пастилок из свинцовой руды путем прессования при помощи пуансонов.

В России таблетки появились в конце XIX века. Впервые их стал производить завод врачебных заготовлений (Санкт-Петербург) в 1895 г. Первая работа по таблеткам была опубликована в России проф. Л.Ф. Ильиным в 1900 г. «О прессованных медикаментах или таблетках».

Таблетки имеют вид плоских, двояковыпуклых, круглых, овальных или иной формы пластинок. Одним из важных процессов производства таблеток является прессование. В связи с этим вначале данная лекарственная форма носила название – *Medicamenta compressa*.

Диаметр таблеток колеблется от 3 до 25 мм. Наиболее употребительными являются таблетки, имеющие диаметр 8-15 мм. Таблетки, которые имеют диаметр более 25 мм в поперечнике, называются брикетами. Иногда на таблетках делаются надписи и насечки. Насечки позволяют в случае необходимости разделить таблетку на 2-4 части. Таблетки диаметром 9 мм и более должны иметь насечку (рису).

Таблетки представляют собой связно-дисперстные системы без дисперсионной среды. Можно считать условно, что дисперсионной средой является воздух. Частички таблеток настолько сильно связаны между собой, что становятся неподвижными.

Таблетки с каждым годом находят все более широкое применение и так же широко растет их номенклатура. Если в ГФ VII было 21 название таблеток, то в ГФ VIII – $52 + 45 = 97$ в 1 и 2 дополнении. В ГФ IX – 115, а в ГФ X имеется 163 статьи на таблетки. Эти цифры характеризуют рост производства, хотя в ГФ включены не все прописи таблеток, выпускаемых промышленностью.

Широкое производство таблеток связано с рядом преимуществ, которые они имеют перед другими лекарственными формами.

1. Производство таблеток полностью механизировано. Машина, обслуживаемая одним рабочим, может стаблетьировать до 1 млн и более таблеток в смену.

2. Чистота и гигиеничность работы, поскольку устранены методы ручного труда.

3. Таблетки портативны, т.е. имеют небольшой объем. Таблетками удобно пользоваться в различных условиях, где нет аптек. Врач может носить с собой целый набор таблеток, что важно в отдельных местностях.

4. Таблетки имеют высокую точность дозирования.

5. Медикаменты, спрессованные в таблетки, более устойчивы к влиянию вредных факторов – влаге воздуха, света, пыли и т.д.

6. Таблетки в значительной мере могут скрывать неприятный вкус некоторых лекарственных веществ. К тому же, таблетки можно покрывать защитными оболочками, полностью маскирующими неприятный вкус и способствующими повышению устойчивости медикаментов в таблетке.

7. Таблетки имеют низкую стоимость, в связи с высокой производительностью труда.

8. Каждую таблетку не нужно обертывать.

9. В таблетках можно обеспечить совместимость несовместимых препаратов.

10. В таблетках можно обеспечить локализацию действия тех или иных лекарственных веществ, последовательность всасывания (в многослойных таблетках) и пролонгирование.

11. При прессовании на поверхность таблетки можно нанести надпись для идентификации лекарства или фирмы.

Однако несмотря на много положительных качеств, таблетки имеют и ряд недостатков:

1. Не все лекарственные вещества можно таблетировать, а некоторые вещества, например, натрия бромид, калия бромид можно таблетировать, но нельзя принимать внутрь в виде таблеток, так как при растворении в желудке они образуют высоко концентрированные растворы, в результате чего происходит раздражение слизистой. Такие таблетки бромидов и йодидов нужно предварительно растворять в воде.

2. Многие виды таблеток для производства требуют ряда вспомогательных веществ, наполнителей. Некоторые из них обладают отрицательным действием на организм. Например, тальк вызывает не только раздражение слизистой оболочки желудка, но и силикоз при вдыхании. Поэтому тальк, как скользящее вспомогательное вещество, используется в настоящее время все реже.

3. При хранении некоторые таблетки теряют свою распадаемость и цементируются.

4. Часть детей и некоторые взрослые не умеют проглатывать таблетки.

5. Таблетки при хранении, а также неправильной и небрежной транспортировке иногда разрушаются.

Изготавливаемые в настоящее время таблетки делятся на следующие виды:

1. *Oriblettae* – таблетки для внутреннего употребления *per os*. Сюда же относят таблетки пролонгирующего действия и многослойные таблетки.

2. *Resoriblettae* – таблетки, предназначенные для всасывания в кровь, минуя печеночный барьер. К этой группе относятся:

2.1. *Linguettae* – таблетки, применяемые сублингвально, в том числе тритурационные.

2.2. *Implantablettae* – изготовленные асептически таблетки для имплантации, пролонгированного действия.

2.3. *Injectablettae* – асептически изготовленные таблетки для получения инъекционных растворов.

3. *Solublettae* – таблетки предназначены для приготовления растворов.

4. *Irrigablettae* (от латинского *irrigatio* – орошение) – предназначены для полоскания и приготовления растворов для спринцевания, дезинфекции, глазных капель

5. *Dulcitablettae* – таблетки сладкого вкуса, применяются в виде жевательных таблеток.

6. *Bacilli, suppositoria, vagitoria, uretratoria* – прессованные палочки, ректальные, вагинальные, уретральные лекарственные формы.

По способу приготовления таблетки делятся на два вида: прессованные – *tabulettae compressae* (98-99% от объема) и тритурационные – *tabulettae friabiles* (1-2% от объема);

По составу таблетки бывают простые (однокомпонентные) и сложные (многокомпонентные).

По структуре строения таблетки подразделяются на:

1. Однослойные.

2. Многослойные (2-х, 3-х слойные).

3. Каркасные таблетки (дурулы) имеют нерастворимый каркас. Пустоты внутри заполнены лекарственным веществом. При приеме каркас не растворяется, сохраняет свою геометрическую форму, а лекарственное вещество диффундирует в ЖКТ.

4. С покрытием и без него.

К таблеткам предъявляется ряд требований:

Таблетки должны иметь правильную форму, цельные края без выщербленных мест, поверхность должна быть ровной и гладкой, без пятен и вкраплений. Внешний вид таблетки имеет не только эстетическое значение, но и технологический смысл. Форма таблетки может влиять на акт глотания. Окраска и гравировка служат для идентификации и дифференцирования. Блеск поверхности указывает на отсутствие истирания и т.д.

Наиболее распространенная форма таблетки плоскоцилиндрическая с фаской и двояковыпуклая, наиболее удобная для глотания. Плоскоцилиндрическая без фаски форма таблеток не рекомендуется для производства, т.к. при расфасовке и транспортировке разрушаются острые края таблеток, в результате чего теряется их внешний товарный вид.

Большое значение имеет взаимосвязь диаметра, высоты и массы таблеток. При оптимальном соотношении между диаметром и высотой таблеток облегчается проглатывание (слишком толстые или плоские таблетки труднее проглатывать), повышается прочность и улучшается распадаемость, создаются условия для разработки унифицированных упаковочных машин и тары.

Соотношение высоты и диаметра имеет технологический смысл: при том же диаметре чем выше таблетка, тем труднее проникновение воды внутрь ее и, следовательно, больше время распадаемости. Высота цилиндрической таблетки составляет примерно 30-40% от диаметра.

Между диаметром и массой таблетки установлены соотношения по ОСТ 64-072-89. Например:

Масса, таблетки, г	диаметр, мм
0,15 – 0,2	7 – 8
0,2 – 0,3	8 – 9
0,3 – 0,4	9 – 11
0,4 – 0,65	10 – 12.

Всего ОСТом 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры» установлено 14 типов плоскоцилиндрических таблеток от 4 до 20 мм, 10 типов двояковыпуклых таблеток от 4 до 13 мм без оболочек. Радиус кривизны поверхности двояковыпуклых таблеток различен: для таблеток без покрытия оболочками радиус кривизны поверхности составляет от 0,75 до 2,0 D (диаметров), для пленочных покрытий – от 0,75 до 1,5 D, для прессованных покрытий – от 1,1 – до 2 D и для дражировочных покрытий от 0,75 до 1,1 D.

Таблетки должны обладать достаточной прочностью. Это первый основной показатель, характеризующий качество таблеток. В 1926 г. в Голландскую Фармакопею был введен Fall-test для определения прочности таблеток и быстро переключал во все Фармакопеи. Включенный в ГФ IX этот метод определения прочности состоит в следующем: при падении на деревянную поверхность 3 таблеток с высоты 1 м они не должны разламываться. Этот метод прост, но не позволяет всесторонне и количественно характеризовать прочность таблеток.

Ученые ряда стран предложили несколько типов приборов для определения механических свойств таблеток на сжатие, хрупкость, истираемость.

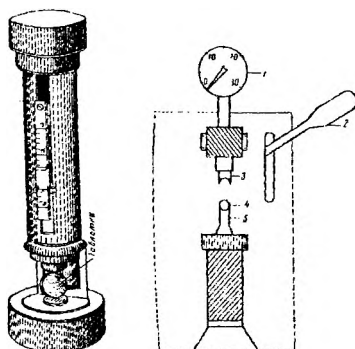


Рис. 3.3. Прибор ХНИХФИ (слева) и прибор Стронг-Кобба (справа) для определения прочности таблеток на сжатие.

Одним из первых приборов для определения прочности таблеток на сжатие является пружинный динамометр – прибор ХНИХФИ (рис. 3.3). В цилиндрическом корпусе установлен плунжер, винтовая пружина, нажимной винт и гайка. К гайке прикреплена линейка с градуированной в кг шкалой. На линейке помещается ползунок, служащий для фиксации показаний. На ползунок воздействует стрелка, связанная с плунжером. В стенке корпуса сделан прорез, в который входят гайки и плунжера, препятствующие их проворачиванию. Исследуемую таблетку сжимают между плунжером и неподвижным упором на корпусе. Винт вращается при помощи маховичка.

Таблетку, поставленную на ребро, сжимают вплоть до разрушения. Пружинный динамометр показывает разрушающую нагрузку в кг. Из средней для 5 таблеток раздавливающей нагрузки в кг, деленной на произведение диаметра на высоту таблетки в мм, вычисляют показатель прочности P . Положение таблетки "на ребро" принято потому, что прочность таблетки в этом направлении, перпендикулярном давлению прессования, меньше. Прочность P должна быть не менее 0,06. В настоящее время считается достаточной прочность таблетки 3 кг.

Кроме этой конструкции были предложены и другие пружинные динамометры, однако всем им присущ один недостаток. Пружина при работе подвергается деформации и дает неправильные показания разрушающей нагрузки. Лишены этого недостатка гидравлические прессы. Одним из гидравлических прессов, применяемых для определения механической прочности, является прибор "Strong Cobb" (США). Он представляет собой гидравлический пресс (рис. 3.3). Давление создается за счет поднятия и опускания ручки. Таблетку помещают на ребро и оказывают давление, пока таблетка не разрушится. По шкале отсчитывают разрушающую нагрузку в кг. Прибор сложен по конструкции.

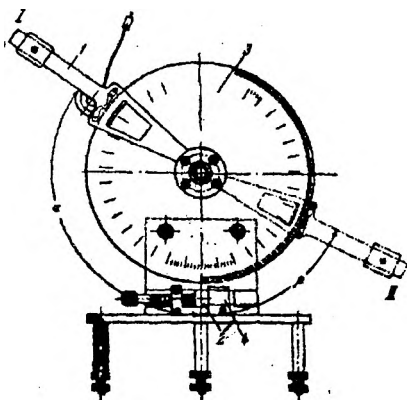


Рис. 3.4. Маятниковый копер.

Вторым показателем прочности предложено определять ударную вязкость или хрупкость. Ударную вязкость определяют на приборе, называемом маятниковый копер (рис. 3.4). В этом приборе маятник (1) отводится на угол α в положение I и крепится защелкой. После отвода защелки маятник падает, разрушая таблетку. По инерции он отклоняется в положение II на угол β и останавливается в этом положении благодаря храповичку и насечке на диске 3 копра.

Ударная вязкость A_y определяется по формуле:

$$A_y = \frac{G \cdot r \cdot (\cos \beta - \cos \alpha)}{d \cdot h} \quad (3.1)$$

где A_y – хрупкость или ударная вязкость таблеток, г·см/см²,

G – масса маятника в граммах,

r – расстояние от центра тяжести маятника до оси качания,

α – начальный угол (чаще всего 160°),

β – угол отклонения маятника по оси после удара,

d – диаметр таблетки в см,

h – высота таблетки в см.

Ударная вязкость таблеток колеблется от 200 до 1000 г·см/см².

Одним из наиболее общих критериев качества таблеток является прочность на истирание, так как таблетки при расфасовке больше подвергаются истираемости, чем воздействию на сжатие или удар. Определение истираемости таблеток проводят в барабанных и трубчатых истирателях или фриабилаторах (от англ. friability – рыхлость, friable – рыхлый).

Барабанный истиратель (рис. 3.5) состоит из барабана диаметром 200 мм со съемной крышкой, по внутреннему диаметру которого расположены 12 лопастей под углом 20° к касательной барабана, часового механизма и электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин.

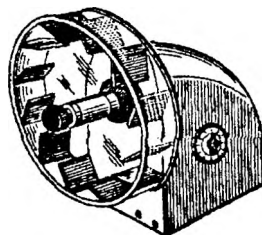


Рис. 3.5. Барабанный истиратель.

Навеску 10 обеспыленных таблеток, взвешенных с точностью до 0,001 г, загружают в барабан, включают устройство на 5 минут, что соответствует 100 оборотам барабана. После истирания таблетки отсеивают от пыли и определяют массу таблеток с точностью до 0,001 г. Форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

Прочность таблеток на истирание в процентах (Π) вычисляют по формуле:

$$\Pi = 100 - \frac{P_{\text{нач}} - P_{\text{кон}}}{P_{\text{нач}}} \cdot 100 \quad (3.2)$$

Где $P_{\text{нач}}$ и $P_{\text{кон}}$ – масса таблеток до и после испытания в граммах.

Прочность на истирание должна быть не менее 97%. Для таблеток, покрытых оболочкой, прочность на истирание не проверяется.

Трубчатый истиратель сконструирован в Ленинградском химико-фармацевтическом институте.

Истирание проводится в стеклянных трубках при их возвратно-поступательном движении. Для удаления порошка в трубках имеются сетки, через которые порошок отсеивается во время работы прибора. Диаметр трубок 17-30 мм. Размер трубок зависит от диаметра таблеток. Рекомендованное число таблеток для анализа колеблется в пределах 7-150, чаще берут 20 таблеток. Радиус вращения пальца кривошипа 80 мм, таким образом, амплитуда колебаний трубок составляет 160 мм. Коэффициент заполнения трубок – 15%. Длительность качаний – 3 минуты при 300 колебаниях в минуту.

Истираемость (I) вычисляется следующим уравнением:

$$I = \frac{P_{\text{нач}} - P_{\text{кон}}}{P_{\text{нач}}} \cdot 100 \quad (3.3)$$

Где $P_{\text{нач}}$ и $P_{\text{кон}}$ – масса таблеток до и после испытания в граммах.

Истираемость должна быть не более 3%.

Прочность на истирание в процентах можно определить также по следующему уравнению:

$$P = \frac{P_{\text{кон}}}{P_{\text{нач}}} \cdot 100 \quad (3.4)$$

в) Средняя масса таблеток. Определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием также с точностью 0,001 г.

Отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочками методом наращивания) допускается в следующих пределах:

Для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10\%$;

Для таблеток массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5\%$;

Для таблеток массой 0,3 г и более $\pm 5\%$ от средней массы таблеток.

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Масса отдельных таблеток, покрытых оболочками методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

г) Определение содержания лекарственных веществ в таблетках. Отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять при дозировке лекарственных веществ до 0,001 г $\pm 15\%$; от 0,001 до 0,01 г $\pm 10\%$; от 0,01 до 0,1 г $\pm 7,5\%$ и от 0,1 г и более $\pm 5\%$.

д) Испытание однородности дозирования. Проводят для таблеток без оболочки с содержанием 0,05 г и менее лекарственного вещества и для таблеток, покрытых оболочкой, с содержанием лекарственного вещества 0,01 г и менее. Содержание лекарственного вещества в каждой из 10 таблеток, взятых для испытания, может отклоняться не более $\pm 15\%$ от среднего содержания. Если в 2-х таблетках из десяти отклонения составили $> \pm 15\%$ и $< \pm 25\%$ анализу подвергают еще 20 таблеток и ни в одной из них отклонение в содержании лекарственных веществ не должно превышать $\pm 15\%$ от среднего.

е) Таблетки должны хорошо распадаться в желудочно-кишечном тракте.

По ГФ XI распадаемость таблеток определяют следующим способом.

Шесть таблеток помещают в стеклянные трубки прибора «качающаяся корзинка», описанного в ГФ XI на с. 158-159. Корзинку помещают в сосуд с водой при температуре $37^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$. Включают электромеханическое устройство прибора, сообщаящее корзинке обратнопоступательное движение с частотой 30 колебаний в минуту и амплитудой 50-60 мм.

Все образцы должны полностью распадаться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке корзинки с размером отверстий 2 мм. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание еще на 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распадаться.

Таблетки должны распадаться или растворяться в течение не более 15 минут, а таблетки, покрытые оболочками, в течение не более 30 минут. Распадаемость сублингвальных таблеток – 30 минут; вагинальных таблеток – 10 минут; таблеток пролонгированного действия – по ГФ и ФС. Таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 1 часа в 0,1 моль/л растворе HCl, а после промывания водой должны распадаться в щелочном растворе NaHCO₃ рН = 7,5-8,0 в течение не более 1 часа. Распадаемость таблеток проверяется ежегодно.

Довольно широко для определения распадаемости таблеток применяется прибор фирмы Egweka (Германия). Таблетку помещают на дно сетчатой корзинки и вместе с ней опускают в стакан с водой или искусственным желудочным соком. Над таблеткой находится стержень контакта, заканчивающийся перфорированной пластинкой из плексиглаза. Корзинка движется автоматически с частотой 60 колебаний в минуту и ритмом 9 коротких колебаний и одно длинное. Постоянная температура поддерживается при помощи термостата. В момент распадаения таблетки на кусочки стержень контакта опускается, электрическая цепь замыкается, колебания прекращаются, часы останавливаются и время отмечается на циферблате (часы, минуты, секунды). Недостаток прибора – не позволяет определять несколько таблеток сразу. Положительное качество – позволяет определить время распадаемости объективно.

ж) Растворение или высвобождение лекарственных веществ из таблеток.

Под растворением понимают массу действующего вещества, которая в стандартных условиях за определенное время должна перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Многими исследователями было замечено, что биологическая доступность пероральных твердых лекарственных форм является невысокой и достаточно сильно варьирует. Наиболее терапевтически неэквивалентными оказались препараты тетрациклина, окситетрациклина, хлорамфеникола, дигоксина, фенилбутазона. При анализе такого явления было обращено внимание на тот факт, что лекарственные вещества сами по себе являются трудно или малорастворимыми. Фармацевтические факторы могут изменять скорость растворения лекарственных веществ. Общеизвестно, что в ЖКТ всасываются вещества в растворенном состоянии. В связи с этим первым этапом, лимитирующим в дальнейшем процессы всасывания и биологическую доступность, является скорость растворения или (правильнее) высвобождения лекарственных веществ из таблеток и других лекарственных форм.

Процесс высвобождения лекарственных веществ из таблетки в ЖКТ идет в два этапа: распадаемость и растворение. Его можно представить следующим образом. Таблетка распадается на гранулы и более

тонкие частицы. Одновременно лекарственное вещество переходит в раствор с поверхности таблетки, гранул и мелких частиц.

Далее растворение дезагрегированных частиц лекарственного вещества идет по уравнению, предложенному еще в 1897 году A. Noyes и W. Whithey.

$$\frac{dc}{dt} = KS \cdot (C_s - C) \quad (3.5),$$

где $\frac{dc}{dt}$ – скорость растворения;

K – константа диффузии;

S – поверхность раздела фаз (раствор-растворитель);

$C_s - C$ – градиент концентрации.

Согласно этому уравнению скорость растворения веществ падает с увеличением концентрации его в растворе. После растворения лекарственного вещества происходит его всасывание с интенсивностью, зависящей от физико-химических свойств, липидо-растворимости, рKa, молярной массы и механизма всасывания. Если в дальнейшем лекарственное вещество всасывается довольно быстро (то есть, если скорость всасывания равна и выше скорости высвобождения), то наблюдается корреляция между скоростью растворения таблеток и их биологической доступностью.

Работами многих авторов установлена корреляция между скоростью растворения и биологической доступностью капсул, таблеток кислоты аминосалициловой, диазепамы, дигоксина, метациклина, преднизолона, салициламида, тетрациклина гидрохлорида и основания, хлорамфеникола, цефалексина, сульфаметазина, сульфадиметоксина и других сульфаниламидных препаратов.

Тест растворения, как показатель качества таблеток и капсул, был впервые описан в фармакопее США XVIII изд. (1970) для 7 наименованных лекарственных средств и еще пяти в национальном формуляре (NF XIII с. 802). У нас тест «растворение» был впервые описан в ВФС 42-150-85 и затем в ГФ XI.

Для оценки растворения используют различные приборы. В 1946 г. S. Gerschberg и F. Stool предложили приборы – качающуюся корзину и прибор проточного типа для определения скорости растворения. С тех пор, особенно в последние десятилетия, предложено во всем мире несколько сотен аппаратов для определения скорости высвобождения лекарственных веществ из таблеток и других пероральных лекарственных форм.

Чем обусловлена такая массовость предложений конструкций приборов? На наш взгляд, дело в том, что ни один из существующих в настоящее время приборов для определения скорости растворения не затрагивает сущности самого процесса растворения. Природа этого явления зависит от физико-химических свойств растворяемого вещества и

растворителя. Во многих случаях мы научились, не познав полностью сути явления растворения, управлять этим процессом, используя объем жидкой фазы и величину pH, перемешивание, гидродинамические условия движения жидкости вокруг частиц твердой фазы и др. Произвольно варьируя этими факторами, многие авторы на любом из приборов добиваются достаточной корреляции результатов скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм и биологической доступности *in vivo*. Исходя из этого, нам кажется правильным использование максимально простых по конструкции, дающих воспроизводимые результаты аппаратов, позволяющих регулировать скорость растворения в необходимых пределах, для обеспечения корреляции с биологической доступностью *in vivo* того или иного лекарственного препарата.

Нам кажется целесообразным переход на относительный метод определения растворимости лекарственных форм. Сущность его состоит в определении скорости растворения стандартного лекарственного вещества, скорости растворения этого вещества в лекарственной форме и соотношении этих результатов между собой путем регламентации увеличения времени растворения лекарственного вещества в лекарственной форме на 15-30 минут.

Конструкции и принципы работы аппаратов для определения скорости растворения таблеток при их большом разнообразии можно рассмотреть только путем классификаций на определенные группы.

С нашей точки зрения наиболее совершенной является классификация аппаратов для определения растворения, предложенная Л.К. Граковской. По этой классификации аппараты делят на 4 группы, хотя, конечно, эта классификация не может охватить всего многообразия аппаратов.

Аппараты, имитирующие условия всасывания в желудочно-кишечном тракте

В зависимости от используемых мембран их подразделяют на 2 типа: 1) аппараты, в которых мембраной служит поверхность раздела водной и органической (липидной) фаз, 2) аппараты с твердыми мембранами.

К аппаратам первого типа относятся аппараты Doluisino и Swintosky, Perrin, Robertson, Resotest, Resomat I и др. В них используется три жидкие фазы: 1) раствор лекарственного вещества с pH, равным значению pH желудочно-кишечного тракта, 2) жидкость с pH 7,4 (соответствует pH крови), 3) органический растворитель, используемый в качестве липидной фазы (циклогексан, октанол, раствор октанола в циклогексане, раствор деканола и амилowego спирта в циклогексане, н-гептан, н-гексан, толуол, бензин и н-гексанол).

Аппарат Resomat I вместо двух водных фаз имеет только одну, в которой рН изменяется во времени от 1,2 до 7,8 (от рН желудка до рН кишечника). Органической фазой является хлороформ, в котором спектрофотометрически непрерывно или периодически определяется концентрация лекарственного вещества.

Для перемешивания трех фаз используют мешалки различного типа. В аппаратах первого типа могут изучаться факторы, влияющие на скорость распределения структуры лекарственных веществ, полярность органических фаз, скорость перемешивания, величину поверхностей контакта фаз и их объем.

К аппаратам второго типа относятся Desaga Resomat II, Sartorius Membrane, Sartorius модели M 16750 и др. аппараты, моделирующие гидродинамику ЖКТ. Они содержат мембраны, изготавливаемые двумя способами. Первый способ основан на упаривании летучего растворителя из раствора носителя и липида, второй – на импрегнировании готовых мембран липидами. В качестве носителей используют тонкие ткани из льна, натурального шелка, фильтровальной бумаги, ацетилцеллюлозы, а также пленки из полиэтилена, полихлорвинила, полистирола, полиамида, полиэфигов и др. Для импрегнирования мембран используют триглицериды, фосфолипиды, лауриловый спирт и др. Предложены мембраны, состоящие из 44% этилцеллюлозы, 44% природных компонентов составных частей биомембран и 12% парафинового масла. Эти мембраны имеют проницаемость, характерную для биологических мембран и дают хорошие совпадения констант скорости абсорбции *in vitro* и *in vivo*. Мембраны, изготовленные из диметилполисилоксана, обладают избирательной проницаемостью для липофильных веществ.

Скорость переноса веществ через три фазы (вода-масло-вода) коррелирует с первичными факторами – рН фазы, коэффициентом распределения веществ, коэффициентом диффузии, скоростью перемешивания в водной фазе. Для нейтральных веществ любая из трех фаз может лимитировать их скорость переноса. При определенных значениях рН слабые электролиты могут диффундировать из одной фазы в другую вдвое быстрее, чем нейтральные.

К недостаткам аппаратов этой группы можно отнести то, что они моделируют только пассивный транспорт и не могут моделировать другие механизмы всасывания (активный транспорт, конвективный транспорт, облегченный конвективный транспорт и т.д.).

Аппараты колоночного (проточного) типа

Эти аппараты и метод потока, описанный F. Langenbucher, рекомендуются ВОЗ для лекарственных веществ с низкой растворимостью, как имеющие преимущества перед другими.

Они подразделяются на аппараты вертикального (vertical flow-through method) и горизонтального (horizontal flow-through method) тока

жидкости. Рабочей частью является стеклянная трубка длиной примерно 10 см, диаметром 30 мм со стеклянным фильтром, в среднюю часть которой помещается таблетка. Трубка с двух концов заполняется стеклянными шариками диаметром 1 мм. Специальные насосы обеспечивают поток жидкости, омывающей неподвижный образец. Скорость подачи жидкости в камеру составляет 0,08-0,8 мл/с.

Преимуществом аппаратов колоночного (проточного) типа является высокая воспроизводимость и точность. Такие устройства дают меньшие ошибки опытов (2% – 6%) по сравнению с аппаратами мешалочного типа (2% – 8%) и позволяет четко дифференцировать влияние технологических факторов (давления прессования, выбора связывающих веществ и др.) на свойства таблеток.

В аппаратах проточного типа растворенное лекарственное вещество из таблеток постоянно уносится непрерывным потоком растворителя, поэтому поддерживается высокий градиент концентрации. В этом случае $C \approx 0$ и уравнение скорости растворения приобретает вид:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot S \cdot C_s \quad (3.6)$$

В аппаратах первой группы также обеспечивается высокий градиент концентрации за счет того, что растворенное вещество переносится в органическую фазу. В этом плане аппараты I и II групп имеют преимущество перед остальными аппаратами, в которых с течением времени нарастает концентрация лекарственного вещества и растворение, по сути дела, идет против градиента концентрации.

В ЖКТ растворившееся лекарственное вещество быстро всасывается и процесс растворения протекает почти все время при низкой концентрации. Таким образом, аппараты I и II групп в какой-то мере моделируют процесс растворения в ЖКТ и создают условия, более близкие к условиям растворения лекарственных веществ из таблеток.

Приборы проточного типа могут рассматриваться как контрольные приборы, так как результаты многочисленных исследований имеют близкие значения. По сравнению с другими устройствами и методами контроля выделения лекарственных веществ из твердых лекарственных форм, колоночные аппараты дают значительный технико-экономический эффект.

Аппараты мешалочного типа

Такие аппараты представляют собой термостатируемые сосуды (стаканы, мензурки) с растворяющей жидкостью с температурой 37°C, куда помещается таблетка. Растворитель перемешивается мешалкой или мешалкой с фильтром с регулируемой скоростью оборотов. В ряде случаев мешалки по оси снабжены отверстиями, через которые производится забор проб.

Прибор мешалочного типа (paddle) предложен G. Levy и официально введен для оценки растворения лекарственных форм в 1978 году в 5-е дополнение Фармакопеи США XIX. Лопастная мешалка имеет строгую геометрию и располагается на расстоянии $2,5 \pm 0,2$ см от дна сосуда. Международная фармацевтическая федерация (FIP) провела исследование различных устройств для измерения кинетики растворения лекарственных препаратов, на основании которого рекомендовала 2 метода: а) лопастной метод фармакопеи из национального формуляра США, б) метод проточной ячейки. По первому методу предложено устройство Sotax AG, обеспечивающее оптимальное воспроизводство данных благодаря геометрии лопастей, условиям центрирования, скорости вращения, постоянству температуры и т.д. Электронный контроль обеспечивает постоянство скорости вращения, термостат, в отличие от водяной бани, гарантирует отсутствие возмущающих вибраций. В аппарате предусмотрено приспособление для автоматического отсасывания элюата через полую ось мешалки.

На точность результатов определения растворимости в аппаратах мешалочного типа влияет расстояние мешалки от таблетки, ручной или автоматический отбор проб, скорость вращения мешалки, которая должна обеспечить равномерный конвективный поток.

К недостаткам аппаратов этого типа можно отнести возможность всплывания частиц лекарственных форм, изменение площади контакта со средой, а также адгезию таблеток к стенкам и другим рабочим частям аппарата, что снижает точность определений.

Аппараты вращающегося типа

В этих аппаратах растворение таблеток или капсул происходит при их вращении вокруг своей оси в растворителе. В результате возникающей центробежной силы интенсивность растворения уже при сравнительно медленном вращении достаточно велика. Наиболее известным аппаратом этого типа является «вращающаяся корзинка» (basket method), включенная во многие фармакопеи, в том числе и в ГФ XI, с. 159-160.

Конструкция такого прибора предложена M. Pernaowski и описана рядом авторов. Существует много вариантов аппаратов вращающегося типа, например, метод вращающегося диска, модифицированный прибор «вращающаяся корзинка», Erweka, Sartorius Lose-modell M 16751, Sartorius solubility simulator, Stricker, Resotest и др.

На точность определения скорости растворения в аппаратах вращающегося типа, как и в других аппаратах, влияет вибрация и ее следует избегать, наличие растворенных газов, возможность перемещения таблеток в корзине, что снижает точность определения, место отбора проб. К недостаткам аппаратов корзиночного типа следует отнести возможность заклеивания пор корзинок при наличии в таблетках альгиновой кислоты и альгинатов, вследствие чего результаты могут быть искажены. С целью оптимизации определения скорости растворения предложено

но использование математических уравнений и разработаны счетно-решающие устройства для контролируемого отбора проб и их анализа.

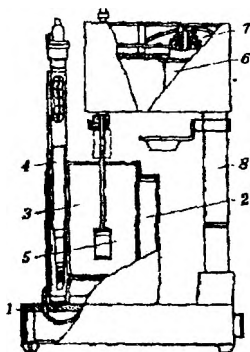


Рис. 3.6. Прибор вращающаяся корзинка.

ГФ XI, как и многие другие фармакопеи, установила показатель растворения в 75% от дозы лекарственных веществ за 45 минут при скорости вращения корзинки 100 об/мин.

ВОЗ предлагает считать нормой высвобождения активной субстанции в 60% за первые 15 минут. Это предложение основывается на экспериментальных данных, согласно которым фармацевтические аналоги существенно различаются по степени растворения за первые 10-20 минут, а к 40-50 минутам процедуры это различие постепенно исчезает.

Таблетки должны содержать по возможности меньше вспомогательных веществ. Масса талька не должна превышать 3%, так как он обладает раздражающим действием на ЖКТ, вызывая силикоз и гранулему; азросила не > 10%, твина-80 не > 1%, стеариновой кислоты и стеаратов кальция и магния не более 1% от массы таблеток, за исключением отдельных случаев, указанных в соответствующих статьях. Стеариновая кислота и стеараты снижают распадаемость таблеток.

Общая фармакопейная статья "Растворение" ОФС 42-0003-00 внесла уточнения в методику определения растворения по ГФ XI.

В зависимости от скорости растворения лекарственных веществ из лекарственной формы различают следующие группы готовых лекарственных препаратов:

1 группа: таблетки без оболочки, таблетки покрытые желудочной растворимой (простой) оболочкой, капсулы;

2 группа: желудочно-резистентные таблетки и капсулы;

3 группа: таблетки и капсулы с модифицированным растворением (высвобождением).

ОФС 42-0003-00 внесла некоторые изменения в размеры вращающейся корзинки и привела размеры лопастной мешалки.

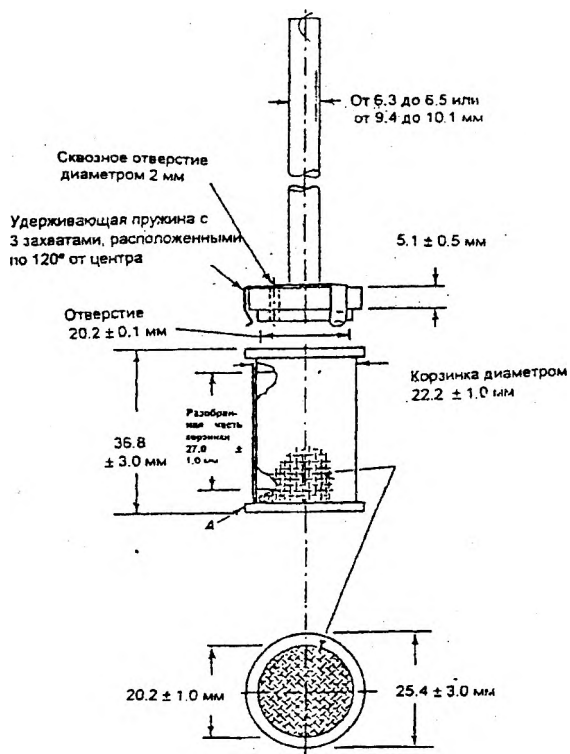


Рис 3.7. Вращающаяся корзинка.

При проведении испытания "Растворение" могут быть использованы другие аппараты, описанные в зарубежных фармакопеях, что должно быть указано в частных статьях.

Когда аналитический метод определения содержания лекарственного вещества в растворе не позволяет оценивать растворение из одной единицы лекарственной формы исследуется сразу несколько образцов (не менее 6 штук). В этом случае отбираемая для анализа проба раствора обозначается как "суммарная".

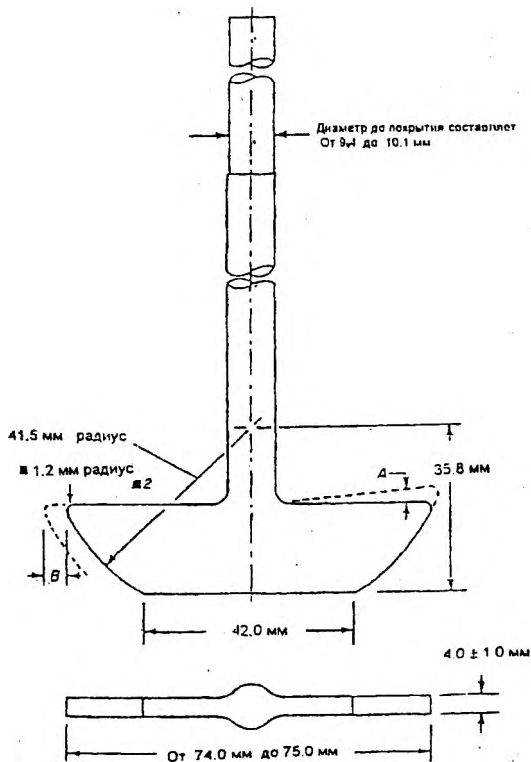


Рис. 3.8. Лопастная мешалка.

Интерпретация результатов 1 группа.

Таблетки без оболочки, таблетки, покрытые желудочно-растворимой (простой) оболочкой, капсулы.

Испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы. Из каждой единицы лекарственной формы за время, указанное в частных статьях, в среду растворения должно перейти не менее нормируемого в частных статьях количества действующего вещества, рассчитанное в процентах от содержания, указанного на этикетке. В аналитическом паспорте анализа серии указывают среднее значение отдельных 6-ти определений.

Если при этом один результат не соответствует норме, указанной в частных статьях, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6-ти единицах лекарственной формы.

Все 6 единиц лекарственной формы при повторном определении должны выдерживать требования, указанные в частных статьях. В этом случае показатель «Растворение» для серии лекарственной формы рассчитывается как среднее из 12 определений, которое не должно быть менее нормируемого количества, указанного в частных статьях. Если это требование не выполняется, то анализируемая серия бракуется.

При отсутствии указаний в частных статьях среднее значение количества препарата, которое должно перейти в среду растворения, имеющую температуру $37^{\circ}\pm 0,5$ °С, в течение 45 минут при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин должно составить не менее 70 % от количества, указанного на этикетке.

При проведении испытания «суммарной» пробы из 6-ти таблеток или капсул, количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор, должно соответствовать нормируемому количеству в частной статье с избытком 10 %, из 12 штук - с избытком 5 %. В случае несоответствия результата установленной норме, серия бракуется.

2 группа.

Желудочно-резистентные таблетки и капсулы.

Испытание проводят на 6-ти единицах лекарственной формы для каждой стадии (кислотной и буферной).

1-я стадия (кислотная). Скорость растворения лекарственного вещества из лекарственной формы оценивается по количеству действующего вещества, перешедшего в 0,1 N раствор хлористоводородной кислоты в течение 60 минут, которое должно составлять не более 10 % от количества препарата, указанного на этикетке (при отсутствии других указаний в частных статьях), при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин.

2-я стадия (буферная). После замены среды растворения в раствор в течение 45 минут должно перейти не менее 70 % препарата от количества препарата, указанного на этикетке, при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин (при отсутствии других указаний в частных статьях).

Для каждой стадии учитывают результаты анализа таким же образом, как указано в 1 группе - Таблетки без оболочки, таблетки, покрытые желудочно-растворимой (простой) оболочкой, капсулы.

3 группа.

Таблетки с модифицированным растворением (высвобождением). Испытание проводят на 6-ти единицах лекарственной формы. При проведении испытания должны учитываться результаты растворения, полученные не менее чем для трех временных интервалов.

Среднее значение для 6-ти определений всех временных интервалов должно соответствовать установленным от нормируемого в пределах -15 % для любого временного интервала. Если при этом один результат не

соответствует норме, указанной в частной статье, то определение повторяют еще на 6-ти единицах лекарственной формы. Показатель «Растворение», (высвобождение) для серии лекарственной формы рассчитывается как среднее из 12-ти определений, которое не должно быть менее нормируемого количества, указанного в частных статьях (в процентах от указанного на этикетке).

ХАРАКТЕРИСТИКА ТАБЛЕТОЧНЫХ МАШИН. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ТАБЛЕТОК

Производство таблеток состоит из следующих стадий:

1. Подготовка сырья.
2. Получение массы для таблетирования.
3. Таблетирование и обеспыливание.
4. Бракераж.
5. Покрывание оболочками.
6. Фасовка таблеток.

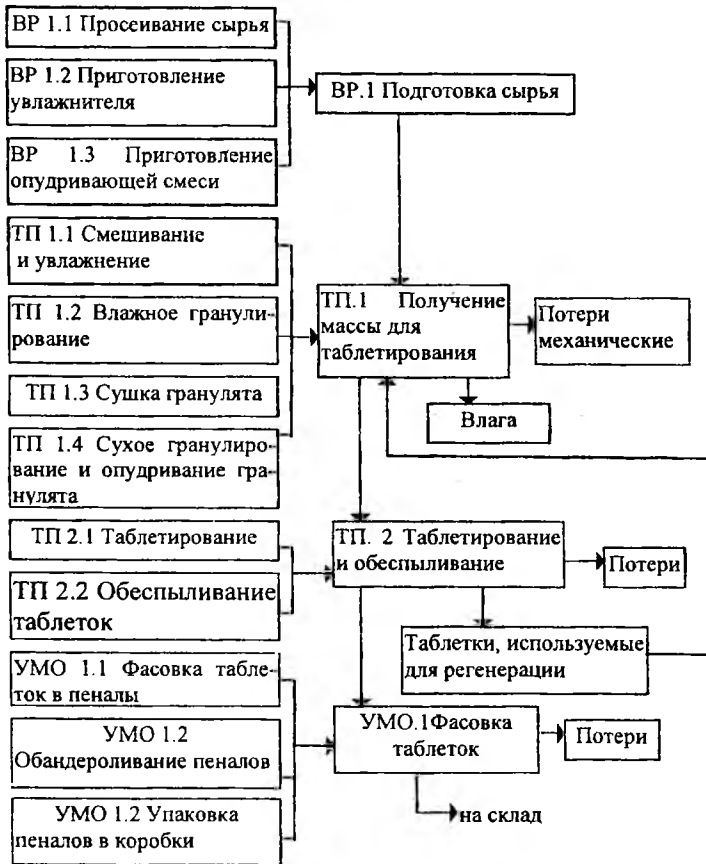


Рис. 3.9. Примерная технологическая схема производства таблеток

Из первых трех стадий главной, определяющей, является стадия таблетирования. Стадия покрытия таблеток оболочками бывает не всегда.

Стадия таблетирования оказывает существенное влияние на первые две стадии, поэтому мы нарушим несколько рассмотрение последовательности технологического процесса и рассмотрим стадию прессования или таблетирования.

Прессование или таблетирование осуществляется при помощи таблеточных машин. Независимо от конструкции таблеточных машин основными ее частями являются матрицы и пуансоны.

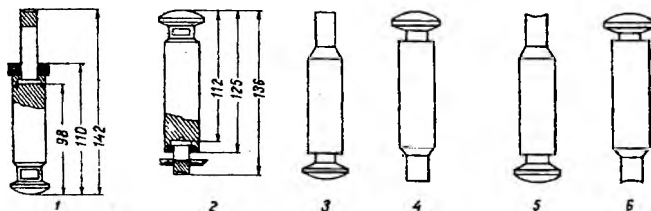


Рис. 3.10. Пуансоны к РТМ.

Сборные (РТМ-41): 1 – нижний пуансон; 2 – верхний пуансон. Цельные ("Драйкота"): 3 и 4 – с плоской поверхностью пуансона; 5-6 – со сферической поверхностью.

Матрица и пуансоны самые дорогостоящие детали таблеточных машин, особенно роторных. Их стоимость составляет 15% стоимости машины. При сроке службы прессинструмента 2-3 месяца за год матрицы и пуансоны стоят целой машины.

Матрица представляет собой чаще всего стальной диск, имеющий одно или несколько отверстий. Сечение отверстий чаще круглое, с диаметром 3-25 мм, соответствующее размерам таблетки.

Матрица укреплается в основании таблеточной машины, которая называется столешницей.

Пуансоны – это стержни из хромированной стали, имеющие диаметр чуть меньше матрицы, поэтому пуансоны могут свободно двигаться в матрице. Пуансоны должны иметь ровную, хорошо отполированную прессующую поверхность. В противном случае таблетки получают с шероховатой поверхностью.

Торцевая поверхность пуансонов бывает различная: ровная – тогда таблетки получают в виде цилиндров, или вогнутая – тогда таблетки получают двояковыпуклыми. На пуансонах могут быть выступы в виде линий, тогда таблетка получается с насечками. На пуансонах может быть выгравировано наименование таблетки или фирмы. Тогда после прессования на таблетке остается надпись. Это исключает возможность приема одной таблетки вместо другой при их одинаковом внешнем виде.

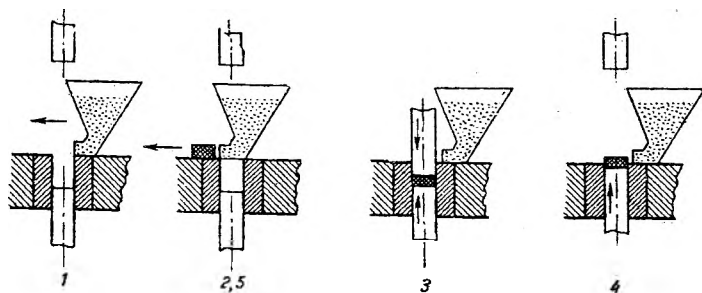


Рис. 3.11. Схема процесса таблетирования на КТМ.

1 – исходное положение перед таблетированием; 2 – операция загрузки матрицы; 3 – операция прессования; 4 – операция выталкивания таблетки; 5 – операция сбрасывания таблетки (совмещается с загрузкой матрицы).

Прессование происходит следующим образом. Нижний пуансон опускается на положенное расстояние и в матрицу насыпается таблетлируемый материал. Затем опускается верхний пуансон и с силой давит на материал. Происходит прессование. Затем верхний пуансон поднимается и за ним поднимается нижний, выталкивая таблетку.

В первых кривошипных таблеточных машинах таблетлируемый материал загружался в матрицу вручную после отвешивания на весочках. Затем были приспособлены загрузочные воронки, то есть появилась третья основная деталь таблеточной машины – загрузочная воронка.

В этом случае процесс таблетирования проводится следующим образом: нижний пуансон опускается в свое исходное положение, а верхний поднимается. Загрузочная воронка с таблетлируемым материалом при помощи специального механизма пододвигается над отверстием матрицы и порошок засыпается в матрицу. Эта стадия – загрузки. Затем загрузочная воронка отходит в сторону и верхний пуансон опускается и с силой давит на прессуемый материал. Происходит стадия прессования. Верхний пуансон поднимается вверх, нижний следует за ним с некоторым отставанием и выталкивает таблетку. Это стадия выброса таблетки.

Далее процесс повторяется. Таков принцип работы так называемой салазочной таблеточной машины. Салазочной она называется потому, что загрузочная воронка движется по двум направляющим – салазкам.

Более производительна так называемая башмачная таблеточная машина. Основное отличие от предыдущей состоит в том, что воронка укреплена неподвижно, а подвижной является только нижняя ее часть – так называемый башмак.

В этих двух типах машин загрузочная воронка или башмак приводятся в движение с помощью эксцентриков или кривошипов. В связи с

этим данные машины имеют еще название – эксцентриковые таблеточные машины, или правильнее – кривошипные таблеточные машины (КТМ). Это, например, машины ТП-1М Мариупольского завода (Украина), производительностью 4,8 тыс/час и аналогичные машины, выпускаемые в Германии и других странах.

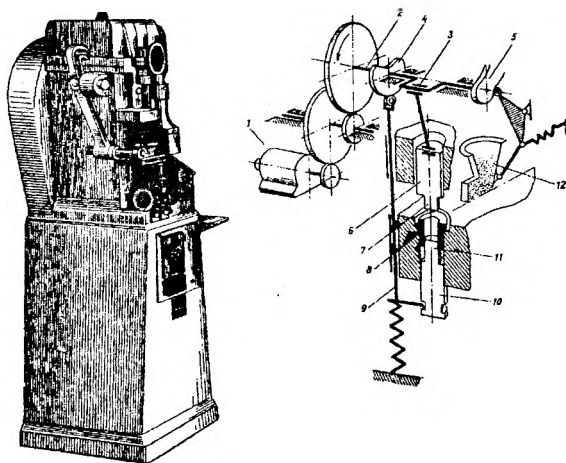


Рис. 3.12. Кривошипная таблеточная машина ТП-1М.

Принцип работы кривошипной таблеточной машины (рис. 3.12) состоит в следующем. Электродвигатель (через систему передач) приводит во вращение вал 2. От него шатунно-кривошипный механизм 3, 6 приводит обратно-поступательное движение верхний пуансон 7. эксцентриковый механизм 4, 9, 10 обеспечивает обратно-поступательное движение нижнего пуансона 11. Загрузочная воронка 12 с помощью эксцентрикового механизма 5 совершает также обратно-поступательное движение, заполняет прессуемым порошком матрицу 8, одновременно сбрасывая готовую таблетку в сборник.

Эксцентриковые таблеточные машины обладают небольшой производительностью – 30-40 таблеток в минуту (салазочные) и 80-100 таблеток в минуту (башмачные).

Данные машины при работе создают сильный шум. Самый главный их недостаток состоит в том, что давление на материал совершается с одной стороны ударом, рывком. В результате этого таблетка спрессовывается не одинаково прочно. Сверху прочнее, чем снизу. Так как время таблетирования небольшое, в таблетке из легких порошков может остаться воздух, что опять приведет к непрочности таблетки (расслаиванию).

Наиболее совершенным типом таблеточной машины является роторная (ротационная) таблеточная машина. Основным ее отличием от предыдущих является то, что матрицы и пуансоны подвижны, вращаются по кругу, а загрузочная воронка (1-2 или более) – неподвижны.

В столешнице располагаются до 55 матриц, в которых имеются от 1 до 3 отверстий.

Роторные таблеточные машины РТМ-12, РТМ-41, ТП-40М (Украина), Rotopress-45 (Англия), NRD-39 (Германия) имеют производительность от 23 до 209 тыс. таблеток в час. Машина РТМ-55 производит 445 тысяч таблеток в час.

Процесс таблетирования на роторной машине представлен на рис. 3.12.

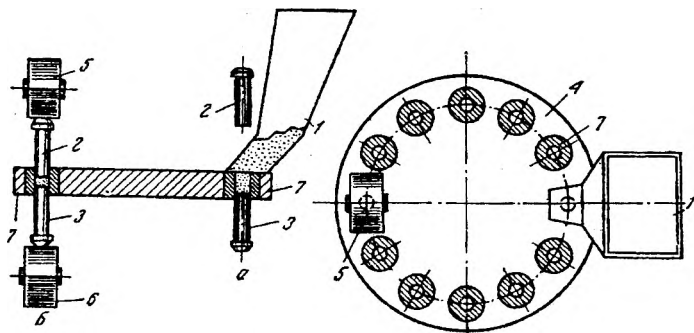


Рис. 3.13. Схема процесса таблетирования в многоматричной роторной машине.

Верхний (2) и нижний (3) пуансоны прессуют порошок в матрице 7 с помощью прессующих валков 5 и 6. В это же время в пустое матричное гнездо засыпается порошок из загрузочной воронки 1. матрицы укреплены в столешнице 4, вращающейся вокруг своей оси.

На рис. 3.14 представлена тематическая схема движения пуансонов.

Верхние и нижние пуансоны, вращаясь по кругу в горизонтальной плоскости вместе с матрицами в столешнице, совершают ещё обратнопоступательное движение в вертикальной плоскости, двигаясь кругами по камерам 3 и 10, обеспечивая прессование и выталкивание таблеток.

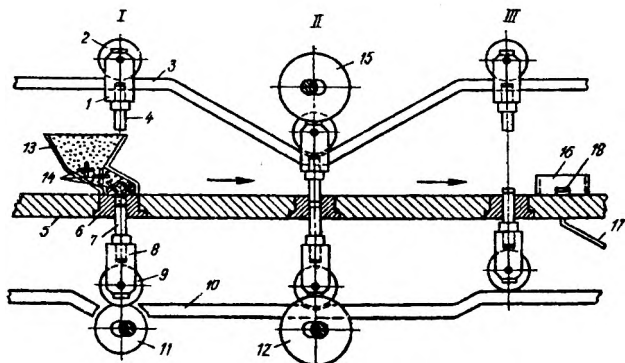


Рис. 3.14. Схема движения пуансонов в многоматричной роторной машине.

1 – ползун; 2 – ролик; 3 – верхний копир; 4 – верхний пуансон; 5 – столешница; 6 – матрица; 7 – нижний пуансон; 8 – нижний ползун; 9, 11, 12, 15 – ролики; 10 – нижний копир; 13 – воронки; 14 – мешалка в воронке; 16 – нож для сбрасывания таблетки; 17 – лоток; 18 – таблетка.

Внешний вид роторной таблеточной машины представлен на рис 3.15.

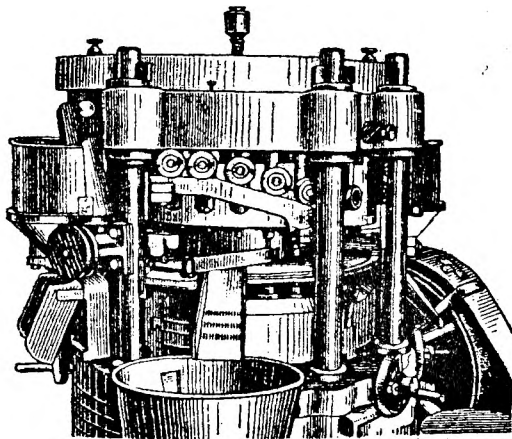


Рис. 3.15. Роторная таблеточная машина.

К РТМ относятся так называемые таблеточные машины двойного прессования, например, машина "Drycota" фирмы Manesty (Англия). Они предназначены для получения многослойных таблеток и для получения таблеток, покрытых оболочками методом прессования.

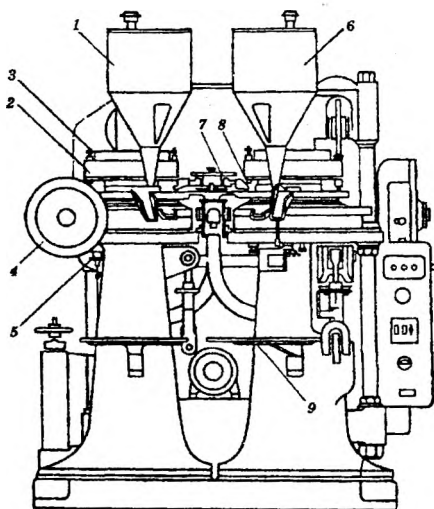


Рис. 3.16. Таблеточная машина "Драйкота".

1 – бункер с гранулятором; 2 – ротор; 3 – пуансон; 4 – ролик; 5 – регулировочный винт; 6 – бункер с массой для оболочки; 7,8 – передатчики; 9 – емкость для готовых таблеток.

Машина двойного прессования РТМ-24Д, аналогичная "Drycota", предназначена для получения облицовочных таблеток, состоит из двух ротационных машин, связанных между собой транспортирующим устройством. Первый ротор служит для получения сердечника таблетки. Сердечник подается на второй ротор и устанавливается по центру матриц второго ротора, причем, к моменту установки сердечника матрица уже частично заполнена облицовочным материалом (порошком). Далее матрица заполняется второй порцией порошка и происходит прессование таблетки. Загрузочные воронки с двумя различными видами порошка установлены над соответствующими роторами. Машина имеет автоматическое устройство для отбраковки таблеток, отпрессованных без сердечника, а также таблеток, полученных при пуске и остановке машины. Эта таблеточная машина позволяет получать таблетки с наружным диаметром 20,6 мм и диаметром сердечника 14,3 мм, производительность – 175 шт/мин или 10,9 тыс шт/час.

Процесс прессования можно разделить на 3 стадии:

1. Сближение и уплотнение частиц при малом давлении. Это область подпрессовки.

2. Упругая, пластическая и хрупкая деформация. Образование компактного тела.

3. Объемное сжатие.

Резкой границы между этими стадиями нет. То, что происходит на 2-ой стадии, возможно на 1-ой и 3-ей. Прессование подчиняется уравнению М.Ю. Бальшина (для металлических прессовок) и, очевидно, приемлемо для фармацевтической промышленности.

$$a \cdot \lg \delta = \lg \gamma + b \quad (3.7)$$

где δ – механическая прочность таблетки,

γ – плотность таблетки,

a и b – постоянные для каждого порошка.

Характеристика вспомогательных веществ таблеток

При производстве подавляющего большинства таблеток применяются вспомогательные вещества. Их значение в производстве таблеток очень велико. Поэтому за последние годы резко усилилось число исследований, направленных на изыскание новых природных и синтетических соединений, которые можно использовать в качестве вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества в зависимости от их назначения делятся на следующие группы:

- 1) Разбавители или наполнители;
- 2) Разрыхляющие;
- 3) Склеивающие;
- 4) Скользящие;
- 5) Смазывающие или антиадгезионные вещества;
- 6) Красящие;
- 7) Обеспечивающие пролонгирование действия;
- 8) Корригенты и другие.

К разбавителям относятся: лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, глицин, кальция карбонат, кальция сульфат двуводный, кальция сульфат полуводный, кальция гидрофосфат, декстрин, натрия хлорид, натрия сульфат высушенный, каолин, магния карбонат основной и др. Наиболее часто из наполнителей используется лактоза.

Разрыхляющие вещества делятся на 3 группы.

1. Вещества, обеспечивающие разрушение таблетки в жидкой среде в результате химического взаимодействия с образованием углекислого газа.

Это могут быть смеси: а) винной или лимонной кислоты с натрия гидрокарбонатом; б) лимонной кислоты с кальция карбонатом.

2. Вещества, обладающие способностью к набуханию в жидкой среде.

Это амилопектин, ультраамилопектин, бентониты, альгиновая кислота и ее соли, натрий-карбоксиметилцеллюлоза.

Пектины являются частью пектиновых веществ – высокомолекулярных углеводов растительного происхождения. Скелетом пектиновых веществ является пектиновая кислота, состоящая из D-галактуроновой кислоты.

Пектины – продукты различной степени метилирования пектиновой кислоты, растворимы в воде и образуют в присутствии сахара или органических кислот плотные гели.

Альгиновая кислота – полисахарид, выделенный из водорослей, состоящий из D-маннуровой кислоты (М.м. 50-200 тыс.). Растворима в горячей воде, образует гели. Альгинат натрия (альгин) растворим в холодной воде, из него получают искусственный шелк, применяется в пищевой промышленности как стабилизатор.

3. Вещества, увеличивающие смачиваемость компонентов, входящих в состав таблеток.

Это твины в количестве 0,2%. Если твинов в таблетке больше 1%, то теряется прочность таблеток.

К этой группе относятся различные виды крахмала, которые уменьшают прочность межчастичных контактов и вызывает образование пористой структуры, способствуют более быстрому проникновению пищеварительных соков в ее массу. Крахмал выступает как капилляробразующее вещество.

Склеивающие вещества подразделяются на 2 группы:

1. Увлажнители – вода, спирт этиловый и метиловый, хлороформ, ацетон, четыреххлористый углерод, изопропанол, ДМСО. Во время сушки гранулята увлажнители полностью улетучиваются.

2. Собственно растворы склеивающих веществ: растворы крахмала от 2-5% до 10-15%, растворы альгиновой кислоты, альгината натрия, пектинов, белков (желатин, казеин, зеин), сахарный сироп и др.

Сюда также относятся производные целлюлозы: 1-2% водный раствор метилцеллюлозы, 4-8% спиртовой раствор этилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, водно-спиртовой раствор желатина.

Используется также раствор поливинилового спирта, 10% водный раствор поливинилпирролидона.

Производные целлюлозы: метилцеллюлоза – метиловый эфир целлюлозы различной степени замещения общей формулы: $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OH)_x]_n$. Предельное содержание метоксильных групп 45,6%. В холодной воде растворима метилцеллюлоза, содержащая 14-35% метоксильных групп.

Этилцеллюлоза представляет собой этиловый эфир целлюлозы.

Карбоксиметилцеллюлоза представляет собой эфир целлюлозы и гликолевой кислоты: $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)_x]_n$.

Поливиниловый спирт получают из винилового спирта $CH_2=CHOH$, который в чистом виде не выделен.

Поливинилпирролидон – белый порошок, растворим в воде, М.м. 2-200 тыс. Применяют также как кровозаменяющий, дезинтоксикационный раствор (гемодез 6%) и как пролонгатор действия пенициллина, новокаина.

Скользящие вещества делятся на 3 группы:

1. Улучшающие сыпучесть гранулята (крахмал, тальк, ПЭО, азросил, обезжиренный молочный порошок);

2. Антиадгезионные вещества уменьшают прилипание порошков к матрице и пуансонам (стеариновая кислота и ее Mg, Ca, Al соли, парафин, церезин, силиконовые смазки);

3. Скользящие вещества смешанного действия: силиконизированный тальк, смеси стеарата Ca и талька, глейтол, лигроиновый гель стеарата Al, смесь талька с цетиловым спиртом.

Скользящие вещества гидрофобного характера (тальк, стеариновая кислота, магния и кальция стеараты) в значительной степени замедляют распадаемость таблеток, тогда как гидрофильные скользящие вещества (натрия олеат, натрия лаурилсульфат и др.) не оказывают такого действия. Гидрофильные скользящие вещества, относящиеся к группе поверхностно-активных (сложные эфиры полиэтиленгликоля с высокомолекулярными жирными кислотами и сложные эфиры полиэтиленгликоля с высокомолекулярными предельными спиртами) в ряде случаев могут уменьшить время распадаемости таблеток.

Для предотвращения прилипания таблетуемой массы к пуансонам и стенкам матричного отверстия на последние наносят пленки из тефлона (политетрафторэтилена).

К вспомогательным веществам следует отнести и красители, которые в последнее время начали широко использовать при производстве таблеток. Говоря о применении красителей в производстве таблетированных препаратов, нельзя не упомянуть о большой опасности ярко окрашенных таблеток для детей. Исходя из этого вопрос об окраске таблеток, в особенности содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества, следует решать с большой осторожностью. Все существующие красители можно разделить на 3 группы: краски, пигменты и краплаки. К красителям относятся: хлорофилл (зеленого цвета), эхрот (красный), амарант нафтоловый красный, хинолиновый желтый, лактофлавин, бриллиантовый черный, каротин, каротиноиды, гельборанж, индиго, тартразин, эозин для сулемы.

У нас были разрешены к применению в производстве 4 красителя: индигокармин, тартразин, кислотный красный 2С, тропеолин 0 и 3 цветных материала – руберозум, церулезум, флаварозум.

В США применяются в качестве красителей алюминийевые краплаки. Всего в мире используется 120 наименований красителей. В США и Англии – 60-80 наименований. ВОЗ разрешено к применению 10 наиболее безвредных красителей.

В практике лекарственной терапии иногда бывает необходимо, чтобы введенный в организм таблетированный препарат длительное время не распадался. Для этого в пропись включают соединения, обеспечивающие при приеме пролонгирование действия. Действие этих соединений противоположно действию разрыхляющих веществ.

К веществам, обеспечивающим пролонгирование, относятся: гели гидроксида алюминия, поливинилпирролидон, протеинат натрия, полиоксиэтиленсорбитан, меркаптожелатин, моностеарат глицерина. Применяются также высокомолекулярные жирные кислоты и их смеси, гидрогенизированное хлопковое масло и т.д. В литературе последних лет появились сообщения о том, что возможно пролонгирование препаратов при помощи ионнообменных смол.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

Чтобы таблетки отвечали требованиям, которые предъявляет ГФ XI, их производство должно базироваться на определенных теоретических положениях.

К сожалению, теоретические положения и до настоящего времени разработаны недостаточно.

Существует несколько теорий таблетирования, однако каждая из них не охватывает всех факторов, влияющих на прессование.

Механическая теория, или, по терминологии автора С.И. Губкина клиновья теория, во главу процесса таблетирования ставит механическое сцепление одной частички с другой. Чем сложнее поверхность частицы, тем больше вероятность механического сцепления одной частицы с другой.

Кроме того, она учитывает (на наш взгляд это наиболее важный момент) электростатические силы сцепления, которые пропорциональны количеству взаимодействующих частиц и обратно пропорциональны квадрату расстояния между ними. Давление, приложенное к порошку, сближает частицы и, следовательно, увеличивает электростатические силы сцепления или когезии, а также контактную поверхность сцепления частиц.

Прессуемый материал превращается в таблетки под давлением в результате двух сил - когезии и адгезии.

Когезия (лат. *cohaesus* - связанный, сцепленный) - сцепление, притяжение молекул, атомов, ионов в физическом теле. Она обусловлена межмолекулярным взаимодействием электростатических, индукционных дисперсионных Ван-дер-Ваальсовых сил, возникновением водородных или химических связей.

Адгезия (лат. *adhaesio* - прилипание, сцепление поверхностей разнородных тел) - это связывание частиц одна с другой в таблетку под действием склеивающего, или, как мы называем, гранулирующего вещества.

К адгезии относятся, гальванические покрытия, лакокрасочные покрытия, склеивание, сварка.

Примерно 10% веществ, имеющих кубическую кристаллическую структуру, прессуются в таблетки за счет сил когезии. Вещества, имеющие моноклическую структуру (40%), гексагональную (7%), тетрагональную (5%), ромбическую (25%), триклиническую (10%), требуют добавления связывающих веществ.

Многими авторами, в том числе Е.Е. Борзуновым, доказано, что имеется прямая зависимость между сцепляющей способностью частиц, т.е. прочностью таблеток и температурой плавления вещества. Чем выше температура плавления, тем лучше прессуемость. Например, фенил-

салицилат имеет температуру плавления 42 °С и таблетки фенилсалицилата обладают низкой прочностью.

Механической теории отдается предпочтение в фармацевтической литературе.

Капиллярная теория. По этой теории прессуемый материал рассматривается как пронизанная многочисленными порами масса. Поры заполнены водой. В процессе прессования часть капилляров сминается. Освободившаяся из них вода, а также вода, частично выжатая из не разрушенных капилляров, покрывает в виде тончайшей пленки частички лекарственного вещества. Возникает мономолекулярный слой толщиной 30 нм.

Под действием давления прессования частицы, смоченные водой, имеют возможность скользить одна по отношению к другой до тех пор, пока они не приходят в наиболее тесное соприкосновение; при этом под действием проявляющихся молекулярных сил имеет место сцепление между собой. Эта вода не выдавливается силами сцепления.

Следует отметить, как выше было сказано, что наличие влаги только способствует улучшению прессования, но не является главенствующим фактором, т.к. известны гидрофобные вещества, содержащие очень мало влаги и дающие прочные таблетки.

Сплавление под давлением. Эта гипотеза основана на том, что под давлением, в результате нагрева порошковой массы, наиболее легко плавящиеся компоненты размягчаются, делаются пластическими и при охлаждении сохраняют свою форму вместе с другими медикаментами.

Существуют и другие теории, однако все они не являются полностью исчерпывающими. Видимо, главное в процессе таблетирования – это появление межмолекулярных сил сцепления. Остальные факторы могут только препятствовать процессу таблетирования.

Вследствие того, что межмолекулярные силы действуют только в точках соприкосновения, таблетки не представляют собой монолитного продукта, а представляют категорию связно – дисперсных систем.

Как было уже сказано, одним из важных требований, которые предъявляются к таблеткам, является точность дозирования.

В таблеточных машинах дозирование осуществляется постоянным объемом матричного гнезда. Значит, в процессе работы нижний пуансон должен опускаться всегда на один и тот же уровень.

Необходимый уровень опускания регулируется вручную при настройке на производство тех или других таблеток.

Точность дозирования зависит от быстроты и безотказности заполнения матрицы. Как известно, воронка находится над матричным гнездом незначительное количество времени. Материал должен обладать достаточно высокой сыпучестью. В свою очередь, сыпучесть зависит от сил трения между частичками таблетлируемого материала. Если силы трения велики, материал высыпается плохо и неравномерно. Для

уменьшения силы трения частичек прибавляют так называемые скользящие вещества.

Обычно плохим скольжением обладают тонко измельченные порошки, они прилипают к поверхности воронки и не высыпаются.

Для увеличения скольжения необходимо искусственно увеличивать размер частиц мелких порошков зернением или гранулированием (лат granum – зерно).

Точность дозирования зависит также от конфигурации частичек и их размеров, объема. Если объем и конфигурация частичек будут одинаковы, то матрица будет заполняться одним и тем же количеством таблетированного материала.

Представим себе, что мы таблетлируем смесь двух порошков различных веществ, имеющих совершенно одинаковые круглые частицы.

Как правило, два различных вещества имеют различную плотность. Соответственно, частички одинакового размера будут иметь неодинаковую массу. В процессе таблетирования, при встряхивании воронки, таблетлируемая масса начнет расслаиваться, в первых порциях таблеток будет преобладать вещество с большей плотностью, а в последних – с меньшей.

Значит, два вещества и более с различной плотностью с одним и тем же размером частиц таблетировать непосредственно не целесообразно, так как таблетки не будут выдерживать требования на точность дозирования.

А ведь выпускаются таблетки с несколькими ингредиентами. В таких случаях прибегают тоже к грануляции.

Два и более вещества измельчают в мелкий порошок, смешивают, а затем подвергают грануляции, то есть, укрупнению, превращают порошок в гранулы одинакового состава.

Механическая прочность таблеток, как второе важное требование, зависит от физико-химических свойств материала, влажности таблетированного материала, от давления прессования и методов прикладывания этого давления.

Физико-химические свойства влияют следующим образом: вещества, обладающие низкой упругостью, то есть, вещества пластические, таблетироваться легче, и наоборот, вещества упругие, непластические таблетироваться труднее.

Прочность таблеток зависит от влажности гранулята или таблетированного материала. Остаточная влажность должна иметь строго определенную величину. Причем, для различных веществ разную. Уменьшение или увеличение влажности влечет за собой уменьшение прочности таблеток. Влажность гранулята колеблется от 0,85 до 10 %. В большинстве случаев оптимальная влажность гранулята составляет 2 % (рис. 3.17).

прочность
таблеток, кг

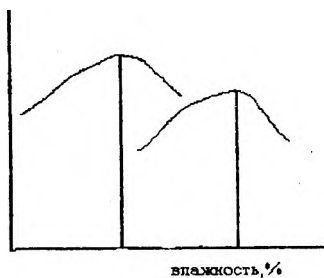


Рис. 3.17. Влияние влажности гранулята на прочность таблеток.

На прочность таблеток оказывает влияние гранулометрический состав порошка (рис. 3.18). При одном и том же прессуемом усилии, мелкие частицы (0,25-2 мм) образуют более прочные таблетки, нежели крупные (3-4 мм).

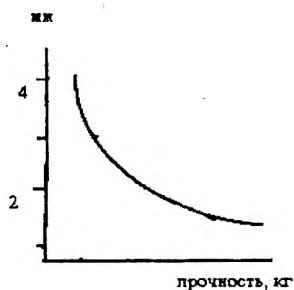


Рис. 3.18. Влияние размера гранул на прочность таблеток.

прочность

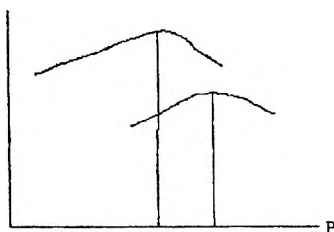


Рис. 3.19. Влияние давления прессования на прочность таблеток.

Вид кривых, изображенных на рис. 3.19, свидетельствует о том, что в области низких (800 кг/см^2) и средних (1200 кг/см^2) давлений прочность таблеток прямо пропорциональна давлению. Повышение давления увеличивает прочность таблеток только до известного предела. После этого предела с повышением давления прессования прочность таблеток падает. Это давление называется критическим. При очень высоких давлениях таблетка разрушается потому, что начинают разрушаться зерна гранулята, кристаллическая решетка веществ.

Следует отметить, что прессование подогретого порошка до температуры $50-60^\circ\text{C}$ дает возможность снизить прессуемое давление примерно в два раза, не нарушая прочности таблетки.

В зависимости от типа машины, давление, которое оказывает пуансон, может быть различным: жесткое – давление ударом (салазочные машины); ступеньчатое (башмачные) и прогрессивное (ротационные машины).

Наиболее рационально применение прогрессивного давления, при одной и той же силе увеличивается прочность таблетки (рис. 3.20).

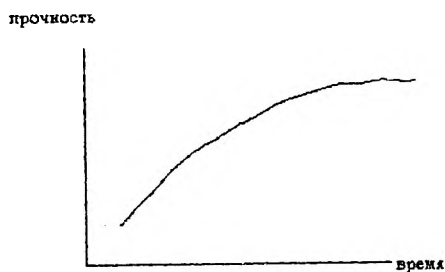


Рис. 3.20. Влияние времени прессования на прочность таблеток.

Кроме перечисленных условий на прочность таблетки оказывает влияние количество вспомогательных веществ. Неумеренное их количество отрицательно сказывается на качестве гранулята.

Для того, чтобы таблетка была более прочна и не крошилась при транспортировке, желательно, чтобы применялись пуансоны с вогнутой поверхностью. Края спрессовываются сильнее и меньше подвергаются крошению.

Распадаемость и растворимость таблеток зависят от следующих факторов: пористости таблетки, от физико-химических свойств самого таблетлируемого материала, проницаемости материала.

По своей структуре таблетка – это пористое тело. Естественно, что при погружении таблетки в жидкость последняя проникает в поры и пронизывает таблетку. Жидкость оказывает расклинивающее действие и разрушает таблетку.

Таким образом, распадается пропорциональна пористости таблетки.

Сама пористость – это отношение объема пор ко всему объему, который занимает таблетка (объем вещества + объем пор) в % и выражается формулой:

$$\Pi = \frac{\Delta V}{V} \cdot 100\% \quad (3.8)$$

Где Π – пористость таблетки в процентах, ΔV – объем пор, V – объем таблетки.

Пористость таблетки можно определить следующим образом.

Вычисляют объем таблетки. В случае плоскоцилиндрической таблетки ее объем вычисляют по формуле $V = \pi r^2 h$.

Затем опускают таблетку в сосуд с водой и закрывают пробкой с микропипеткой, имеющей цену делений 0,02 мл.

Фиксируют начальный и конечный уровень воды в микропипетке.

По разности уровней высчитывают объем пор ΔV .

После этого высчитывают пористость по формуле (3.8).

Пористость таблетки зависит от давления и обратно пропорциональна давлению (рис. 3.21).

пористость



Рис. 3.21. Зависимость пористости таблеток от давления прессования.

Таким образом, для улучшения распадаемости таблеток желательны небольшие давления и, наоборот, для необходимой прочности – более высокие давления. В этом противоречии выбирают среднее, то есть, такое давление, чтобы таблетка имела достаточную прочность и распадаемость.

Кроме пористости таблеток, большую роль для распадаемости играет добавка связывающих и разрыхляющих веществ. Например, крахмал как связывающее и разрыхляющее вещество под воздействием жидкости служит капиллярообразующим веществом и разрывает таблетку. Плохо распадаются таблетки, изготовленные из гидрофобных материалов. Жидкость, вода не проникает в поры.

Для улучшения распадаемости к таблетлируемой массе прибавляют поверхностно-активные вещества (ПАВ). Работами Е.Е.Борзунова, С.А. Носовицкой и др. показано, что твин-80, введенный в гидрофобные порошки в количестве до 0,2% к массе лекарственного вещества, улучшают смачиваемость и водопроницаемость таблеток.

Улучшение смачиваемости и водопроницаемости уменьшает время распадаемости таблеток в несколько раз, что позволяет сократить количество крахмала, вводимого на стадии опудривания, без ущерба качеству таблеток по прочности, распадаемости и внешнему виду в среднем на 50%.

Как было указано, в качестве скользящих веществ таблеток применяются стеарат Mg, Са или Al. Это гидрофобные вещества, которые затрудняют распадаемость таблеток. Применение вместо стеаратов Mg, Са или Al поверхностно-активных веществ типа олеата Na или лаурилсульфата Na увеличивает скорость растворения таблеток. Это объясняется тем, что гидрофобные смазки уменьшают эффективную поверхность соприкосновения растворителя с частичками таблеток. Увеличение же скорости распадаемости происходит благодаря тому, что ПАВ способствует лучшему проникновению воды внутрь таблеток.

ПРОИЗВОДСТВО ТАБЛЕТОК ПО СТАДИЯМ ТАБЛЕТОЧНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Подготовка материала. Она включает в себя предварительное измельчение веществ в кусках до оптимального размера и просеивание через сита диаметром от 3 до 0,5 мм. Обычно измельчение материалов, имеющих частицы размером более 10 мм, проходит в две стадии. Сначала материал измельчают до средних фракций, затем до мелкого и тонкого состояния. Для грубого и среднего измельчения принято употреблять молотковые дробилки, а для мелкого – барабанные или шаровые мельницы и дисмембраторы.

Дисмембратор ДМБ-250 УОІ (Россия, Димитровград) предназначен для непрерывного тонкого сухого измельчения сыпучих продуктов средней твердости. Производительность 100-300 кг/ч в зависимости от твердости и степени измельчения исходного материала, потребляемая мощность 7 квт, масса 245 кг, габарит 920x596x756 мм.

Молотковая мельница ММЛ 400 УОІ (Россия, Димитровград) предназначена для непрерывного сухого мелкого дробления и тонкого измельчения продуктов средней твердости. Производительность до 500 кг/ч, квт, масса 580 кг, габарит 1550x810x910 мм.

Сверхтонкое измельчение исходных материалов для таблеточного производства производят на газоструйной мельнице типа МГТ 150 УБІ (Россия, Димитровград). Производительность 250-500 кг/ч, масса 670 кг, габарит 1660x442x2230 мм. Электрооборудование мельницы выполнено во взрывобезопасном исполнении.

В настоящее время эта стадия утрачивает свое значение в связи с тем, что качество лекарственных и вспомогательных веществ, выпускаемых промышленностью, постоянно повышается.

Измельченные вещества обычно просеивают на взрывобезопасном вибрационном сите ВС-2М (Мариуполь, Украина). Производительность сита 80-400 кг/ч в зависимости от свойств исходного материала. Потребляемая мощность 0,75 квт, масса 182 кг, габарит 750x650x915 мм. Имеет два режима работы, в первом режиме частота вращения привода 1645 мин⁻¹ при частоте колебаний 26 Гц, во втором – соответственно 3000 мин⁻¹ и 50 Гц. Амплитуда колебаний сита регулируется в пределах 0,3-2 мм. Сита ВС-2М по технико-экономическим показателям соответствуют лучшим мировым образцам.

В производстве таблетированных препаратов для перемешивания компонентов применяются типовые смесители, применяемые также в химической и пищевой промышленности, в частности: ЗЛ-100 НРК, ЗЛ-250 НРК, ЗЛ-400 НРК, вместимостью 0,1; 0,25; 0,4 м³ и мощностью приводов 5,5; 15; 22 кВт. Рабочие поверхности выполнены из высоколеги-

рованных сталей. Выпускаются Фастовским заводом химического машиностроения (Украина).

Кристаллические вещества, такие как натрия хлорид, натрия бромид, калия йодид, калия хлорид, антипирин, гексаметилентетрамин хорошо растворимы в воде и таблетированы далее без дополнительных операций.

Смеси и все другие порошки (аморфные и не растворимые в воде) гранулируются. Гранулирование (от лат. *granum* – зерно) представляет собой превращение измельченного материала в зернышки одинаковой величины и одинаковой плотности. Производят гранулирование (укрупнение) частиц для более равномерного автоматического заполнения матрицы таблеточной машины.

Термин "гранулирование" обозначает ряд связанных между собой операций, с помощью которых мелкодисперсный материал превращается в частицы (гранулы) определенных размеров, удовлетворяющих по форме и плотности.

Гранулирование широко применяется в различных отраслях промышленности. Крупными потребителями гранулированного сырья является цементная, пищевая, химическая, косметическая, керамическая и металлургическая промышленность. Гранулы широко используются в производстве искусственных удобрений, кормовых смесей, каучука и др. высокомолекулярных материалов.

В фармации гранулят может быть или промежуточным продуктом в производстве таблеток, или готовой лекарственной формой.

Гранулят по сравнению с мелкодисперсным порошком имеет ряд преимуществ: способность гранул поддаваться более точному дозированию, крупинки гранулята равномерно текут через загрузочную воронку, что обеспечивает равномерное заполнение матрицы и дает возможность получать хорошо дозированные таблетки, гранулят сохраняет равномерный состав смеси, не происходит расслаивания на составные части; неравномерная шероховатая поверхность способствует при прессовании взаимному сцеплению частиц, гранулят имеет меньшую поверхность, чем порошок, повышенную плотность и значительно меньшую гигроскопичность, крупинки гранулята поддаются дражированию, гранулят не пылит или пылит незначительно и меньше раздражает дыхательные пути.

Существуют следующие типы гранулирования:

1. Продавливание – влажная грануляция;
2. Размол – а) увлажненной массы; б) брикетов; в) высушенной массы; г) сплавов (грануляция плавлением).
3. Структурная – а) псевдооживлением; б) дражированием; в) распылением.
4. Сухое гранулирование.

1. Продавливание. Измельченные и просеянные лекарственные препараты и их смеси увлажняют водой, спиртом, крахмальным клейстером или каким-либо другим склеивающим веществом. Перемешивание массы ведут в одновальных или двухвальных смесителях до получения тестообразной массы.

Действие растворителя заключается в растворении мельчайших частиц вещества. Образуется раствор, которым увлажняется основная масса и заполняется пространство между частицами порошка. Во время процесса высушивания вещество из раствора осажается на более крупных частицах, образующих ядро гранул, величина которых благодаря осаждению возрастает. Одновременно происходит осаждение в промежутках между частицами и создается контакт между ними, т.е. возникают кристаллические связи.

Если гранулируемый материал не обладает свойствами склеивания, пользуются растворами склеивающих веществ (сахара, крахмальный клейстер, желатина, декстрина).

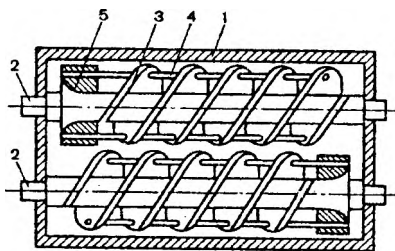


Рис. 3.22. Устройство гранулятора.

1 – рабочая камера; 2 – параллельные валы; 3 - шнеки; 4 – продольные стержни; 5 - лопастные колеса.

Массу протирают на так называемой протирачной машине или грануляторе. В принципе протирачная машина и гранулятор мало чем отличаются друг от друга и в некоторых пособиях отождествляются. Некоторые отличия существуют в конструктивном оформлении машины. Протирачная машина представляет собой дырчатый барабан, по оси которого проходит вал. На валу прикреплены 2 или 4 пластины, прижимаемые вдоль барабана пружинами к сетке. Гранулирование ведут следующим образом: сырой материал, загружаемый в загрузочный бункер, при помощи шнека постепенно подается в протирачную камеру. Лопастни равномерно подают материал под пластины, имеющие небольшой угол наклона (угол опережения – передний край несколько удален от сетки, а задний соприкасается).

На рис. 3.22 изображено устройство гранулятора, в рабочей камере 1 на валках 2 вращаются шнеки 3 с продольными стержнями и лопастными колесами 5.

Увлажненный материал продавливается через сетку и полученные гранулы собираются в бункер.

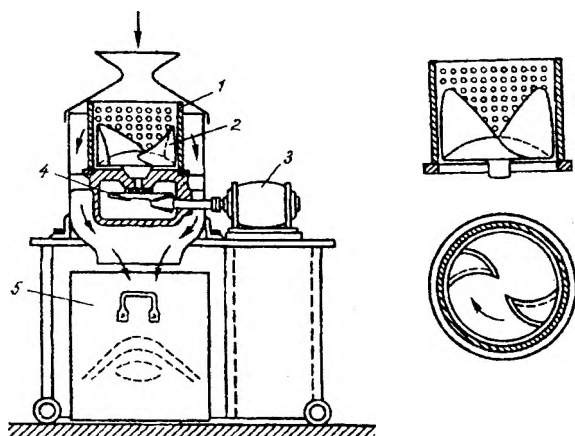


Рис 3.23. Гранулятор для влажного гранулирования.

1 – цилиндр с отверстиями; 2 – протирающие лопасти; 3 – электродвигатель; 4 – коническая передача; 5 – приемник для гранул.

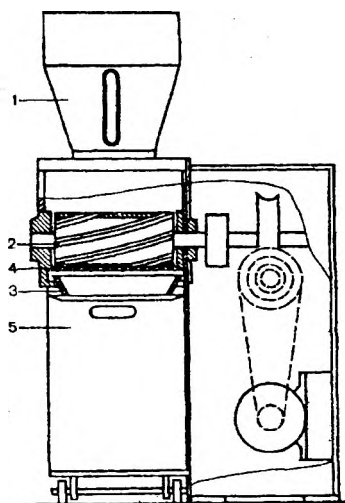


Рис. 3.24. Устройство гранулятора модели 3027.

1 - бункер; 2 – рабочий орган механизма; 3 – направляющий бункер; 4 – гранулирующая сетка; 5 – передвижная емкость.

Другой вид протирачной машины (рис. 3.23) представляет из себя неподвижный цилиндр (корзину) с отверстиями, через которые влажный материал продавливается крылаткой с лопастями, приводящейся в движение с помощью электродвигателя через коническую зубчатую передачу.

Гранулы высыпаются в кожух и затем в тару, поставленную под машину.

Соприкасающиеся с влажным порошком части сит и гранулировочных машин должны быть изготовлены из нержавеющей стали.

Гранулятор 3027 выпускается серийно (Мариуполь, Украина). На станине гранулятора укреплен привод и два протирачных барабана. Рабочий орган для влажного гранулирования состоит из цилиндра, снабженного тремя ребрами и опорными фланцами. Ребра расположены под углом к оси цилиндра, способствуя ликвидации комкования.

Рабочий орган для сухого гранулирования состоит из шнека и шести протирачных стержней, что позволяет перемещать гранулируемый материал в осевом направлении. Имеет правое и левое исполнение.

Производительность гранулятора при влажном гранулировании не менее 150 кг/ч, при сухом 150-1000 кг/ч в зависимости от физических характеристик обрабатываемого материала. Диаметр отверстий ситок от 1 до 4 мм включительно через каждые 0,5 мм. Частота вращения рабочих органов 40-80 мин⁻¹, потребляемая мощность 4 кВт. Масса гранулятора 500 кг, габарит 1014x700x1350 мм.

Полученный влажный гранулят подвергается сушке. Сушку производят в зависимости от физико-химических свойств материалов. Термолabile или легкоплавящиеся вещества сушат при комнатной температуре или при 30-40 °С, гранулят, содержащий крахмал, сушат при температуре не более 60 °С, так как при более высокой температуре он превращается в клейстер. Некоторые таблетки сушат при 80 °С.

В 1962 г. Скотт, Либерман, Рэнкель и др. предложили использовать методику псевдооживления для сушки гранулята, полученного обычным методом влажной грануляции. Они также высказали некоторые теоретические положения о тепло- и массопередаче в псевдооживленном слое применительно к системам, содержащим лекарственные вещества. Полученные в результате этого исследования данные были затем сопоставлены с данными сушильных процессов на обычных полочных сушилках. Оказалось, что основные показатели в первом случае приблизительно в 15 раз выше, чем во втором, причем одновременно стоимость процесса снижается.

Для сушки гранулята применяют псевдооживляющую сушилку фирмы Вернер Глатт (ФРГ), состоящую из вентилятора, сушильного шкафа, мешотчатого коллектора для сбора пыли, воздушного фильтра и электронагревателя. Контроль за скоростью и температурой воздушного

потока осуществляется при помощи приборов, соединенных с дроссельной заслонкой.

Наиболее часто для сушки гранул используют сушилки с псевдоожженным слоем типа СП.

Их устройство изображено на рис. 3.25.

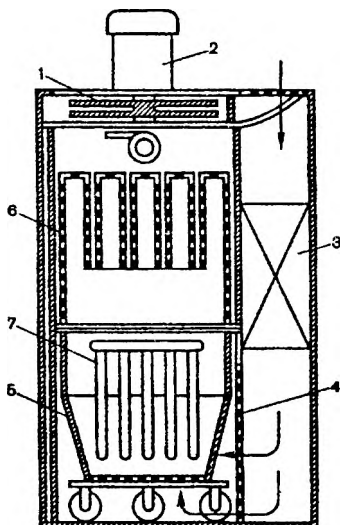


Рис. 3.25. Устройство сушилки типа СП.

1 – вентилятор; 2 – электродвигатель; 3 – калорифер; 4 – фильтр; 5 – резервуар; 6 – рукавный фильтр; 7 – ворошители.

Вентилятор 1 на электродвигателе 2 засасывает воздух в сушилку, который подогревается и в калорифере 4 и очищается в фильтре 4. Горячий воздух поступает в резервуар с влажными гранулами, приводит частички во взвешенное состояние, высушивает гранулы. Для снятия статического электричества и перемешивания гранул в резервуаре находится металлический стержень 7 из нержавеющей стали.

Пензенским заводом «Дезхимоборудование» (Россия) выпускаются сушилки четырех типов СП-30, СП-60, СП-100, СПТ-100. Цифрами обозначена номинальная нагрузка.

Таблица 3.3

Технические характеристики аппаратов с псевдоожиженным слоем для сушки и гранулирования порошковых смесей

Тип аппарата	Назначение	Разовая загрузка, кг	Продолжительность цикла, мин
СП-30	сушка гранулята	20 – 40	20 – 60
СП-60	"-	40 – 70	20 – 60
СГ-30	перемешивание гранулирование сушка	20 – 40	120
СГ-60	"-	40 – 70	120

Сушку гранулята производят также в сушильных шкафах однокамерных или многокамерных, при помощи инфракрасных лучей, токов высокой частоты и т. д. Сушку производят до оптимальной остаточной влажности, например, 1-3%. Высохший гранулят имеет, как правило, слипшиеся частички. Поэтому его снова протирают через гранулятор с несколько меньшим диаметром отверстий. При вторичном протирании образуется значительное количество мелкого порошка от разрушившихся гранул. По данным Сильвестра и Кларксона, в общем количестве гранул допустимо не более 20% мелких частиц. В противном случае мелкий порошок отсеивают от гранул и подвергают повторной грануляции.

Бывают случаи, когда в таблетку входят несколько ингредиентов, и один из них не выдерживает влажной грануляции, то есть, разлагается при увлажнении или реагирует с металлом смесителя. В таких случаях гранулируют все остальные порошки, а легко разрушающиеся от влаги прибавляют вместе с опудривающими в виде порошка. Однако в этом случае необходимо иметь в виду, что его количество не должно быть более 20%.

2. Грануляция размоллом делится на 4 вида: размол увлажненной массы, размол высушенной массы, размол брикетов и размол сплавов.

Первый вид – размол увлажненной массы – вначале ничем не отличается от первого метода. В смесителе готовят смесь порошков и увлажняют крахмальным клейстером или другим веществом, а затем массу не подвергают протиранию, а размалывают на мельницах, например, эксцельсиор, валках и т. д. Полученный крупный порошок (гранулы) высушивают и отсеивают от пыли. Этот метод применяется достаточно редко.

Второй вид – размол высушенной массы – в настоящее время наиболее широко применяется на галеново – фармацевтических фабриках. Сущность его состоит в том, что сначала готовят тестообразную массу как в предыдущих случаях. Затем эту массу не протирают и не размалывают, а высушивают, раскладывая тонким слоем на противнях. Полученную сухую массу размалывают на мельницах и отсеивают от пыли.

Третий вид – размол брикетов – называется еще сухая грануляция.

Он применяется тогда, когда лекарственные вещества при увлажнении на воздухе разлагаются или когда из-за особой структуры медикамента нельзя получить прочных таблеток. Сущность метода состоит в том, что смесь порошков брикетируют на таблеточных машинах без соблюдения массы под большим давлением и затем размалывают на мельницах. Измельченный материал просеивают и равномерные крупинки подвергают прессованию после опудривания.

Четвертый вид – размол охлажденного сплава или грануляция сплавлением.

Метод используется в тех случаях, когда используются вещества плавящиеся, или размягчающиеся при нагревании, или растворяющиеся в кристаллизационной воде.

При последующем охлаждении расплав превращается в агломераты, которые можно измельчить до гранул из расплава с помощью распыления последнего.

В качестве наполнителей используется сахар, смеси моно- и диглицеридов насыщенных кислот, воски, твердые жиры и др.

3. Структурная грануляция.

3.1. Псевдооживлением. Процессы псевдооживления или в псевдооживленном слое используются различными отраслями промышленности уже более 50 лет. Псевдооживление – это превращение слоя зернистого, твердого, сыпучего материала в псевдожидкость под воздействием проходящего через слой потока оживающего агента – газа или жидкости. При определенной скорости потока оживающего агента частицы твердого вещества начинают перемещаться относительно друг друга и слой оживается, т.е. приобретает некоторые свойства капельной жидкости. Псевдооживленный слой, подобно капельной жидкости, подчиняется законам гидростатики, чем и объясняется его название.

В 1958 году Уэрстер предложил методику и аппаратуру для нанесения покрытий на лекарственные частицы, а в 1959 г. использовал сконструированный им аппарат для получения таблеточного гранулята в псевдооживленном слое.

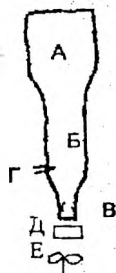


Рис. 3.26. Труба Уэстера.

Прибор Уэстера (рис. 3.26) довольно прост и представляет вертикальную трубу или колонну, имеющую суженную часть (В) внизу / расширенную (А) вверху. Воздух подается в колонну снизу при помощи вентилятора (Е). Между вентилятором и нижним отверстием колонны устанавливается нагревающий прибор (Д), повышающий температуру потока воздуха, что необходимо для сушки гранул. При работе вентилятора скорость воздушного потока в нижней части колонны настолько велика, что частицы, попавшие в поток, немедленно подбрасываются вверх. В верхней, наиболее широкой части колонны скорость потока значительно уменьшается; частицы попавшие сюда уже не могут подерживаться воздухом и падают в среднюю, рабочую часть колонны (Б). Обычно скорость движения воздуха регулируется таким образом, чтобы частицы находились в верхней части рабочего участка колонны. В начале рабочего участка устанавливается форсунка (Г) для разбрызгивания гранулирующего раствора. Следует однако указать, что расположение форсунки, предлагаемое Уэстером, не совсем удобно, т.к. при таком расположении часть разбрызгиваемого раствора (гранулирующего) будет неизбежно прилипать к стенкам аппарата, что приводит к уменьшению его производительности.

Гранулят в аппарате получается путем нанесения гранулирующего раствора на поверхность первоначально введенных в колонну ядер. Ядрами могут быть индифферентные вещества (сахар) или лекарственные.

С помощью этого метода можно получить гранулят любого нужного размера, поскольку представляется возможным выбирать необходимый размер ядер и контролировать толщину слоя наносимого вещества. Это обстоятельство является весьма важным, так как от размера гранулята в большей степени зависит прочность получаемых таблеток и их распадаемость.

В 1964 г. Скотт с сотрудниками предложили способ непрерывного производства гранулята в псевдооживленном слое. Отмечая достоинства методики и аппаратуры Уэстера, они констатировали, что отсутст-

вие механизации загрузочных работ и разгрузочных процессов резко уменьшает эффективность. Авторы разработали весьма эффективный и простой способ загрузки аппарата с помощью шнекового транспортера. Сконструированная ими установка позволяет непрерывно подавать в аппарат порошкообразное вещество и гранулирующий раствор, а затем также непрерывно получать готовый гранулят. Вертикальное расположение форсунки более удачно, чем у Уэрстера.

Интенсивная сушилка-гранулятор СМК (рис. 3.27) сконструирована в институте тепло и массообмена НАН Республики Беларусь.

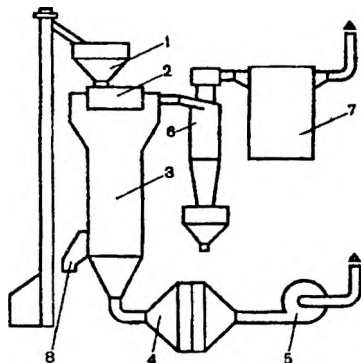


Рис. 3.27. Устройство сушилки-гранулятора СМК.

1 — загрузочное устройство; 2 — гранулятор; 3 — сушильная камера; 4 — калорифер; 5 — вентилятор; 6,7 — пылеулавливающее устройство; 8 — разгрузочное устройство.

Из загрузочного устройства 1 влажная порошковая смесь подается в гранулятор 2. Гранулы падают в сушильную камеру 3 и подсушиваются потоком горячего воздуха, нагнетаемого вентилятором 5 через калорифер 4.

Высохшие гранулы удаляются из сушильной камеры через устройство 5. Пылеобразные частицы улавливаются устройствами 6 и 7.

Для гранулирования и высушивания гранул в одном аппарате в псевдоожиженном слое широко используются сушилки-грануляторы типа СГ. Технические данные этих аппаратов приведены в таблице 3.3.

Принцип работы гранулятора-сушилки СГ-30 изображен на рис. 3.28.

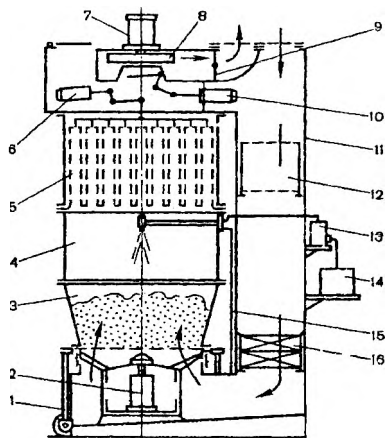


Рис.3.28. Принцип работы аппарата СГ -30 для гранулирования таблеточных смесей.

1 – резервуар с исходными компонентами на тележке; 2 – пневмоцилиндр; 3 – продуктовый резервуар; 4 – распылитель; 5 – рукавный фильтр; 6 – встряхивающее устройство; 7 – электродвигатель; 8 – вентилятор; 9 – шибер с ручным механизмом управления; 10 – устройство перекрывающее заслонки; 11 – корпус аппарата; 12 – воздушный фильтр; 13 – дозирующий насос; 14 - емкость; 15 – пневматическая форсунка; 16 – калориферная установка.

В аппарате СГ-30 многократные операции распыления гранулирующей жидкости, сушки гранул. Перекрытие доступа воздуха и встряхивание рукавных фильтров осуществляются автоматически. В резервуар помещают порошок для гранулирования, закатывают на тележке в аппарат, поднимают и герметизируют резервуар с распылителем при помощи пневмоцилиндра.

Воздух очищается воздушным фильтром, подогревается в калорифере, проходит снизу через порошок и приводит его частицы во взвешенное состояние. Сверху на плавающие частицы распыляется гранулирующий агент.

Полученный грагулят имеет в основном размеры частиц 0,25 – 1,5 мм. Оптимальные режимы гранулирования различных веществ устанавливаются экспериментально в каждом отдельном случае.

3.2. Гранулирование в дражировочном котле. Гранулят приготавливают в стандартном дражировочном котле, где происходит смешивание ингредиентов, увлажнение гранулирующими агентами и последующее высушивание.

Увлажнение происходит при вращении котла опрыскиванием связывающим средством. Для обеспечения тонкого распыления и устра-

нения выдувания гранул необходимо постоянное давление воздуха. После увлажнения порошковых ингредиентов скорость вращения котла постепенно снижают для предупреждения разделения вещества по периферии в результате центробежной силы. Для получения гранулята с определенной остаточной влажностью во вращаемую массу подают слабую струю теплого воздуха (продувают).

В дальнейшем процесс получения гранулята был несколько изменен.

Сухой крахмал, камедь или ацетилцеллюлозу смешивают с лекарственным веществом перед увлажнением. Опрыскивают смесь водой или спиртом в случае участия этилцеллюлозы. Гранулирующий агент образуется при этом непосредственно в грануляте. Способ особенно пригоден для получения однородно окрашенных гранул.

Способ гранулирования в дражировочном котле дает экономию во времени и требует небольшой производственной площади.

Гранулирование паром. Процесс заключается в смешении сухих медикаментов, увлажнении их гранулирующей жидкостью в виде пара и сушке полученной влажной массы в условиях вакуума.

Используется вращающийся двухстенный котел с паровой рубашкой из металла, устойчивого против коррозии и способного противостоять требуемым для данного процесса температуре и давлению.

После смешивания порошков в котел подается пар и смесь перемешивается. Затем включают вакуум и влажная масса быстро высушивается.

Вариантом этого метода является грануляция, проведенная в так называемых вакуум – условиях, что позволяет проводить процесс грануляции при более низкой температуре, что важно для термолабильных фармацевтических препаратов.

В этом способе используются как гранулирующие жидкости – вода, спирт, водно-спиртовые смеси, ацетон, хлороформ, эфир и другие летучие жидкости. Создают вакуум, чтобы грануляция шла при температуре 55-75°C.

3.3. Грануляция распылением. По этому способу сначала изготавливают основу гранулята из наполнителя и гранулирующего агента без лекарственного вещества. Смесь наполнителей, иногда с красящими веществами, высушивается в распылительной сушилке. Полученную основу гранулята смешивают с лекарственным веществом и скользящими веществами. Отношение количества медикаментов к основе колеблется в пределах 1:1 или 3:1.

В качестве наполнителей используют каолин, карбонат магния, сахарозу, дигидрат сульфата калия, в качестве связывающих – естественные камеди, трагакант, альгинат натрия, желатин, казеин, агар-агар, эфиры целлюлозы и др. В качестве разрыхляющих веществ используют

естественные или синтетические водонерастворимые вещества, такие как крахмал, альгиновая кислота и др. В качестве скользящих веществ – тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния. Для грануляции используют жидкости: воду, этиловый спирт, хлороформ и др.

Полученный таким способом гранулят состоит почти из сферических гранул размером 10-70 мкм. Можно также получить гранулы с частицами 100-250 мкм.

Преимущества данного способа:

1. Лекарственное вещество не соприкасается с водой и не подвергается воздействию высокой температуры.

2. Приготовленный гранулят представляет однородную гомогенную одинаково окрашенную смесь, если прибавляют краситель.

3. Повышается стойкость таблеток при хранении, они имеют хороший внешний вид, блеск и хорошую прочность, таблетки прессуются при меньших давлениях, можно применять небольшое количество скользящих веществ.

4. Одна и та же основа может быть использована для различных лекарственных веществ.

Отрицательное свойство – возможность расслаивания.

Гранулят, полученный любым из способов, смешивается со скользящими и антиадгезионными веществами в смесителях различной конструкции или в псевдооживленном слое. Заключительной стадией является прессование на роторных таблеточных машинах. Обеспыленные таблетки фасуют в целлофановые ленты, стеклянную тару или блистерные упаковки.

4. Сухое гранулирование.

Если порошкообразные вещества имеют достаточную прессуемость и низкую сыпучесть, то целесообразно использовать сухое гранулирование.

Это способ рационален также и тогда, когда при увлажнении гранулируемого порошка, он быстро окисляется или гидролизуется.

Сущность сухого гранулирования состоит в уплотнении небольших количеств (порций) порошка до образования гранул.

На рис. 3.29 изображено устройство гранулятора для сухого гранулирования.

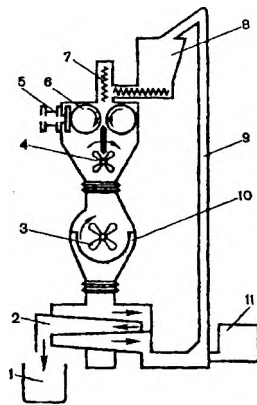


Рис. 3.29. Устройство гранулятора для сухого гранулирования.

1 - емкость; 2 - вибросито; 3 - гранулятор; 4 - измельчитель ударного действия; 5 - регулирующее устройство; 6 - валковый пресс; 7 - шнек; 8 - смеситель; 9 - трубопровод; 10 - сетка; 11 - питатель.

Порошкообразная смесь из питателя 11 подается по трубе 9 в носитель 8. Шнеками 7 гранулируемый порошок подается на валки 6 и прессуется. Расстояние между валками регулируется устройством 5.

Спрессованный порошок в виде пластинок измельчается в мельнице 4 ударного типа. Измельченные частицы протираются через сетку гранулятора 3. Гранулятор классифицируют на вибросите 2 и собирают в приемник 1.

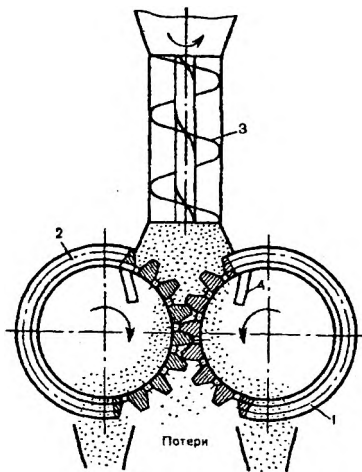


Рис. 3.30. Принцип работы пресс - гранулятора.

1,2 - прессующие валки; 3 - вертикальный шнек; 4 - нож.

Сухое гранулирование осуществляется также в пресс-грануляторах (рис. 3.30).

Основными деталями пресс-гранулятора являются два вращающихся полых зубчатых цилиндра. Зубья одного из них входят в пространство между зубьями другого. В основании зубов имеются отверстия.

Шнек принудительно подает порошок на валки. Зубья продавливают порошок в отверстия и спрессовывают его ножами, расположенными внутри полей валков, гранулы срезаются.

Опудривание. Гранулы, отсеянные от пыли, часто имеют шероховатую поверхность и поэтому плохо высыпаются из загрузочных воронок. Для улучшения сыпучести гранулята и уменьшения адгезии его подвергают опудриванию скользящими веществами. Опудривание производится в банках, или вращающихся сосудах. Часто для этой цели используются смесители, одно- или двухвальные. Применяют также специальные опудриватели. Последние представляют собой транспортер с двумя укрепленными над ним бункерами. В один бункер насыпают гранулы, а во второй – скользящие вещества. Скорость подачи веществ из воронок или бункеров регулируют с помощью заслонок. По пути движения массы устанавливают так называемые плужки, которые перемешивают опудривающий слой.

Гранулят сыпается в приемник, имеющий электромагниты для улавливания металлических предметов, случайно попавших в гранулят. Затем из приемника опудренный гранулят высыпается в тару и подается на таблеточные машины.

Если таблетироваются гидрофобные вещества, то вместе со скользящими веществами добавляются и разрыхляющие, например, крахмал, пектин или смесь винной кислоты и гидрокарбоната натрия. В этом случае опудривают скользящими и разрыхляющими веществами вместе.

Опудренный гранулят таблетуют на таблеточных машинах.

Тара и упаковка таблеток

Таблетки в таре, склянках хранят массой не более 3 кг фасовка. Свободное место в таре заполняют ватой или бумагой, что предохраняет таблетки от разламывания во время транспортировки.

Таблетки, предназначенные для отпуска отдельным больным, обычно фасуются в блистеры, целлофановые ленты, стеклянные или пластмассовые трубки.

К основным преимуществам блистерных упаковок относятся их надежность, защита от перекрестного загрязнения, относительная недоступность для вскрытия маленькими детьми, защита таблеток от механических повреждений при транспортировке, более высокая стабильность продукта, уменьшение возможности передозировки нерцеписурных лекарственных средств, экономия места при хранении.

Известны методы определения защитных (барьерных) свойств материала упаковки и максимально допустимого содержания влаги для обеспечения установленного срока годности лекарственных средств. Слоистая упаковка из ПВХ/Aslag (полимонохлортрифторэтилен) обладает очень высокими барьерными свойствами, но применяется главным образом для блистерных упаковок рецептурных лекарственных средств, так как материал слишком дорог для широкого употребления.

Для изготовления блистерных упаковок нерцеписурных препаратов обычно применяют более дешереые материалы. Среди них наиболее распространены следующие.

ПВХ – обладает хорошими термоформирующими свойствами, что обеспечивает высокую производительность процесса изготовления упаковок. Хотя ПВХ обладает хорошей влагонепроницаемостью, однако барьерные свойства недостаточны для упаковки чувствительных к действию влаги продуктов.

Слоистый материал поливинилиденхлорид – обладает хорошими барьерными свойствами по отношению к газам и лучшими, чем ПВХ, барьерными свойствами по отношению к водяным парам. Он хорошо перерабатывается на термоформирующих машинах и может применяться для изготовления упаковок многих нерцеписурных лекарственных средств.

Полипропилен (ПП) – представляет собой дешереый пленочный материал с высокими барьерными свойствами по отношению к водяным парам. К недостаткам ПП относится его высокая чувствительность к изменениям температуры, что затрудняет термоформование. Японская фирма "СКD Corporation" на машине FBP-6 можно изготавливать блистерные упаковки из ПП со скоростью 6000 табл/мин при одновременном снижении стоимости материала на 30-35%.

Ламинированная алюминиевая фольга обладает очень высокими защитными свойствами в отношении водяных паров, кислорода и света. Часто используются комбинации алюминиевой фольги с ПВХ.

Компоновка машин для изготовления блистерных упаковок обычно включает развертывающий узел, через который термоформируемая пленочная подложка подается с барабана на нагревательный узел. Через нагревательный узел пленка протягивается со скоростью 5 -8 м/мин на формирующий модуль, где в нагретой пленке сжатым воздухом или механически формируются ячейки. После этого пленка с ячейками подается на узел дозирования продукта и на узел контроля; затем заполненная пленка закрывается верхним слоем материала и запаивается. Готовая упаковка проходит операцию кодирования, перфорирования и штамповки. В настоящее время существуют многочисленные варианты исполнения этой принципиальной схемы, отличающиеся конструкцией отдельных узлов и кинематическими особенностями.

Большинство современных упаковочных систем характеризуются наличием компьютерного контроля изготовления упаковок. Примером может служить система Uhlmann-Pac. Эта система обеспечивает контроль изготовления и заполнения блистерной упаковки, а также ее картонирования. Система состоит из трех функциональных подсистем: контроля последовательности операций и времени, контроля дозирования, выявления брака и выдачи команды оператору.

В задачи первой подсистемы входят наблюдение, контроль и частичное регулирование процесса производства. Она не только сигнализирует оператору о возможных нарушениях процесса производства, но и в ряде случаев выключает машину в случае отклонения от заданных параметров. Вторая подсистема контролирует наличие и целостность таблетки в каждой ячейке, отсутствие щелей в формующем или покрывающем материале, определяет нарушение запайки, перфорации или маркировки. Основная задача третьей подсистемы – обеспечение коммуникаций между отдельными подсистемами и их частями и между оператором и подсистемами.

Изготовление таблеток путем непосредственного прессования

По данным И.С. Гурина в СССР было только 11 препаратов, получаемых методом прямого прессования с добавлением вспомогательных веществ.

Обычно изготовление таблеток разделяется на три наиболее важные стадии: смешивание биологически активных и вспомогательных веществ; грануляция и опудривание; прессование.

Для оптимизации процесса получения таблеток предлагается обходиться без грануляции.

Если изготовление таблеток проводить без гранулирования, то порошок, должен обладать свойствами гранулятов, а именно: иметь высокую текучесть, достаточную механическую прочность, образовавшиеся в процессе прессования силы должны обеспечить достаточную прочность таблеток. Таблетки должны сохранять распадаемость.

Для придания данных свойств материалу нужно осуществить следующие мероприятия:

1. Изменить структуру материала, если он плохо течет, что может быть достигнуто специальными приемами кристаллизации в процессе получения веществ. Или применять специальное оборудование для машин, которое бы регулировало текучесть порошка.

2. Изменить несколько состав материала, смешивая его с дополнительными компонентами для обеспечения должной сыпучести или прочности.

Можно прессовать таблетки без гранулирования на основании их физико-химических свойств: аммония хлорид, -бромид, -йодид; калия бромид, -хлорат, -хлорид, -дихромат, -перманганат; натрия бромид, -хлорид, -цикламат, -тиосульфат, -цитрат, гексаметилентетрамин, порошок свотного корня, экстракт солодкового корня.

Только небольшое добавление скользящих веществ (лактозы, азросила или смеси 1 части стеарата магния и 3 частей талька) требуют: калия, алюминия сульфат, калия йодид, -нитрат, кальция хлорид, натрия тетраборат, аминифеназон, ацетилсалициловая кислота, хлоралгидрат, камфоры монобромат, панкреатин, пепсин, пурген, сульфадимезин, гиосциамин гидробромид, фенобарбитал, барбитал-натрия, эфедрина гидрхлорид, аскорбиновая кислота.

В качестве добавок используют распылительно-высушенную лактозу, гранулированный маннит, сорбит, обезжиренный молочный порошок, гидрофосфат кальция, смесь крахмала с 10% какао – *amylum compositum*.

Известен интересный пример непосредственного прессования из области поливитаминных препаратов. Было найдено, что продукт присоединения никотинамида к аскорбиновой кислоте обладает хорошей способностью таблетирования. В тоже время отдельно оба компонента с трудом поддаются прямому прессованию.

В последние годы как вспомогательное вещество для прямого прессования большое распространение получили производные целлюлозы, в частности, микрористаллическая целлюлоза «Авицел».

Процесс смешения приобретает особое значение в тех случаях, когда доза лекарственного вещества 0,01-0,001 г. Смешение таких композиций осуществляется строго по правилам смешения порошков. Следят за отсутствием вибраций воронки, таблеточные прессы устанавливают на амортизирующие основания.

3. Усовершенствование машин. Для принудительного заполнения матриц плохо текучими порошками, обладающими однако хорошей прессуемостью, в загрузочной воронке устанавливают мешалку с вращающимися лопастями. Она регулирует процесс течения порошка, скорость ее вращения подбирается согласно текучести определенной смеси. Благодаря вертикальному движению размешивающей лопасти, прессуемый материал предварительно уплотняется в матрице, что важно для легких аморфных порошков.

Другой принцип решения проблемы представляет собой вакуумное прессование. Включения воздуха избегают и весь процесс таблетирования проходит в вакууме. Это таблетирование без воздуха требует больших дополнительных затрат. При прекращении прессования вакуум остается. В случае, если в наличии имеются остатки растворителя, то при достаточно высоком вакууме может последовать и сушка.

ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТОК ОБОЛОЧКАМИ. ДРАЖЕ, СПАНСУЛЫ, ГРАНУЛЫ

В ряде случаев таблетки покрывают оболочками и получают *Tablettae obductae*.

Целью покрытия является:

1. улучшение внешнего вида (таблетки, покрытые оболочками, более красивы);
2. улучшение вкуса таблеток;
3. предохранение медикаментов от вредного воздействия (воздуха, пыли, влаги, света, уголекислоты);
4. локализация действия (некоторые таблетки покрывают оболочками для того, чтобы предохранить их от распада в желудке, в кислой среде с тем, чтобы они распались в щелочной среде, в кишечнике), например, ферментные препараты- трипсин, панкреатин, фестал, панзинорм.
5. предупреждение раздражающего действия на слизистую пищевода и желудка (тошноты, рвоты) – сарколизин, пентоксил и др.

Для покрытия таблеток оболочками применяют муку пшеничную, крахмал, сахар, декстрин, карбонат магния, диоксид титана, масла растительные, какао, воск, краски и лаки пищевые, ацетилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и др. Масса таблеток, покрытых оболочкой, не должна превышать удвоенной массы таблеток без оболочки.

Все применяемые вещества для получения оболочек не должны оказывать вредного влияния на организм человека, должны быть устойчивы при хранении, должны образовывать прочные оболочки, однако не препятствующие распадению таблетки в ЖКТ. Время распадаемости таблеток, покрытых оболочками, не более 30 минут.

Как указывает ГФ XI в статье «Таблетки» покрытие таблеток оболочками осуществляется методом прессования и методом наращивания (дражирования).

Прессованные покрытия осуществляются на таблеточных машинах двойного прессования (рассмотренных на одной из предыдущих лекций). Впервые прессованные покрытия получены за рубежом в Англии и ФРГ.

Предложено много составов оболочек в виде гранулированных порошков, которые напрессовывают на таблетки-ядра. Например, защитная оболочка от атмосферных воздействий имеет состав: сахарозы 60%, лактозы 30%, крахмала 9%, магния стеарата 1%. Получают влажным гранулированием. Покрытия, растворимые в желудке: ОПМЦ 0,4%, лактозы 98,6%, кальция стеарата или стеариновой кислоты 1%. ОПМЦ

растворяют в воде и гранулируют смесь лактозы со стеариновой кислотой.

Кишечно-растворимые покрытия: смесь 20 частей триэтаноламиноацетофталата целлюлозы, 78 частей лактозы, 1 части магния стеарата гранулируют водой. Толщина оболочки составляет 0,8 мм, применяется для таблеток калия йодида, рибофлавина, эритромицина, ацетилсалициловой кислоты.

Ниже приведены еще некоторые составы кишечнорастворимых таблеток.

Состав 1.

Лактозы 200 ч
талька 180 ч
каолина 200 ч
шоколада 200 ч
кальция стеарата 100 ч
кислоты стеариновой 60 ч
воска 40 ч
масла касторового 20 ч.

Готовят 36% крахмальный клейстер в количестве 10%, в нем расплавляют воск, смешивают с касторовым маслом и увлажняют смесь порошков, гранулируют и сушат при 40⁰С. Такое покрытие не распадается 2 часа в искусственном желудочном соке и распадается в кишечном – за 25-30 минут.

Состав 2.

АФЦ 30 ч
лактозы 53 ч
кислоты стеариновой 5 ч
крахмала 2 ч
желатина 10 ч.

Гранулят готовят с помощью 25% раствора желатина при температуре 40⁰С.

Состав 3.

АФЦ 9 ч
лактозы 63,55 ч
магния стеарата 27,5 ч
триацетина 3 ч
ПЭО 0,45 ч
ПВП 1,5 ч.

Покрытие таблеток оболочками методом прессования нашло применение при изготовлении многослойных таблеток.

Иногда в таблетках прописаны несовместимые ингредиенты. Чтобы их можно было совместить, готовят многослойные таблетки, где два слоя ингредиентов разделены между собой изолирующим слоем из

инертных материалов: сахара, крахмала, талька, стеаратов и др. Изолирующий слой исключает контакт между действующими веществами и должен иметь механическую прочность и сцепление как с ядром, так и с оболочкой, которая обеспечивает компактность таблетки (отсутствие расслаивания).

Например, для лечения и профилактики атеросклероза предложены таблетки следующего состава:

аскорбиновой кислоты	0,15 г
метионина	0,15 г
никотиновой кислоты	0,025 г
фенобарбитала	0,015 г.

Использование обыкновенной технологии таблетирования невозможно, так как существует взаимодействие между ингредиентами с образованием соединений солей аскорбиновой кислоты с никотиновой и метионином по третичному азоту уже в твердой фазе.

В ХНИХФИ предложено изготавливать многослойные таблетки, изолирующий слой состоит из крахмала, свекловичного сахара и стеарата в отношении 9:5:0,1.

Технология заключается в том, что готовят три гранулированных состава: 1) аскорбиновой кислоты; 2) гранулят изолирующего слоя; 3) гранулят метионина, никотиновой кислоты и фенобарбитала.

Сначала таблетуют аскорбиновую кислоту, получают ядро, затем на ядро напрессовывают защитную оболочку, и последнюю очередь прессуют гранулят метионина, никотиновой кислоты, фенобарбитала. Средняя масса полученной таблетки – 0,65 г, диаметр – 12 мм.

Вторым методом покрытия оболочками является дражирование: такие таблетки составляют 12% от общего объема выпуска таблеток.

Метод дражирования широко применяется с начала XX века и по настоящее время. Ранее таблетки, покрытые оболочкой методом дражирования, называли драже, что является неверным. Драже – это самостоятельная лекарственная форма. В ГФ X имеется специальная статья на драже.

Покрытие таблеток методом дражирования осуществляется в так называемых обдукторах или дражировочных котлах.

Эти котлы (рис. 3.31) имеют эллипсоидную или грушевидную форму и изготавливаются из красной меди или стекла. Диаметр котлов от 10 до 150 см. Скорость вращения 20-40 об/мин. Для обогрева дражировочных котлов внутрь подается профильтрованный горячий воздух.

Сущность дражирования состоит в том, что на таблетки наращиваются оболочки за счет сложного вращательного их движения в жидкой фазе, способной превращаться в твердую оболочку при испарении растворителя или в результате снижения температуры плавления жидкой фазы.

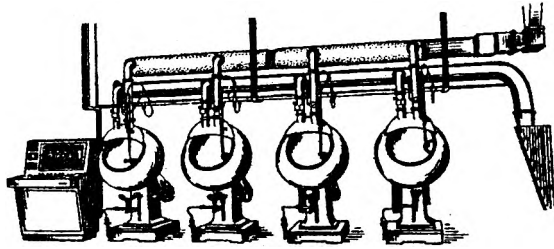


Рис. 3.31. Дражировочные котлы.

Процесс дражирования состоит из следующих стадий:

1. грунтовка;
2. наслаивание;
3. шлифовка;
4. глянецовка.

Грунтовка таблеток заключается в том, что на таблетку наносится несколько слоев сахарного сиропа, раствора гуммиарабика, патоки и т.д. с сахарной пудрой, карбонатом магния или пшеничной мукой. Целью грунтовки является образование оболочки, прочно приставшей к поверхности ядра или таблетки с тем, чтобы на эту оболочку нанести основную массу материала – веществ, образующих оболочку.

Чаще всего грунтовка производится следующим образом: котел или обдуктор оптимально загружают двояковыпуклыми таблетками (в плоских плохо покрываются края), приводят во вращательное движение и прогревают таблетки горячим воздухом. При вращении обдуктора каждая таблетка совершает двойное движение (планетарное) – вдоль поверхности эллипса и в направлении движения котла. Этим сложным движением достигается равномерность образования оболочки.

Затем прибавляют сахарный сироп для смачивания поверхности таблеток. Сиропа должно быть достаточно, чтобы все таблетки покрылись им, но не в избытке, чтобы последние не растворились. После увлажнения в обдуктор насыпают тщательно измельченную и просеянную сахарную пудру или сахарную пудру с карбонатом магния (карбонат магния сорбирует избыточную влагу и предохраняет ядро от избыточного увлажнения и потери прочности), или сахарную пудру с крахмалом 1:1. Тонкий порошок равномерно приклеивается к поверхности таблеток, увлажненных сахарным сиропом. Далее, не прекращая вращения котла, в него подают горячий воздух и вращают до полного высушивания оболочки. Такую операцию повторяют 3-4 раза. В результате получается оболочка, прочно приставшая к ядру и, с другой стороны, оболочка, к которой легко пристает основная масса покрывающих веществ.

Наслаивание или тестовка, т.е. наслаивание теста или пасты. Тесто или пасту готовят смешиванием 2 частей сахарного сиропа и одной части пшеничной муки. Иногда добавляют карбонат магния и другие

части пшеничной муки. Иногда добавляют карбонат магния и другие вещества. Пасту делят на 2 части: 1 – основную, и 2 – небольшую. Ко второй части пасты добавляют безвредные пищевые краски (например, тартразин – желтая).

Обдуктор с обкатанными таблетками приводят во вращательное движение и прибавляют по частям тесто. Когда таблетки равномерно покроются пастой, подают горячий воздух и высушивают, затем снова прибавляют пасту и снова высушивают. Эту операцию повторяют 10-15 раз. Под конец используют окрашенную пасту (3-4 раза) до тех пор, пока таблетка не приобретает ровной окраски. В это время масса таблетки должна увеличиться примерно вдвое, но несколько меньше.

Шлифовка. После тестовки оболочка таблеток имеет шероховатую поверхность. Для того, чтобы ее сделать гладкой, производят шлифовку с помощью небольшого количества сахарного сиропа с 1% желатина. Поверхность от сахарного сиропа становится слегка влажной, размягченной. Обдуктор приводят во вращательное движение с большой скоростью. Таблетки трутся одна о другую и о стенки котла, вследствие чего поверхность становится гладкой, отшлифованной.

Глянцовка. Суть этой стадии состоит в придании блеска поверхности оболочки. Глянцовка также проводится во вращающихся обдукторах. Для глянецки применяют тальк, тальк в смеси с крахмалом, спермацетом и различными маслами следующего состава:

1. 80 ч – спермацета; 80 ч – вазелинового масла; 30 ч – талька.
2. 80 ч – воска пчелиного; 100 ч – вазелинового масла; 100 ч – талька.
3. 16 ч – спермацета; 38 ч – 40% слизи гуммиарабика; 38 ч – сахарного сиропа; 7 ч – крахмальной патоки.
4. 32 ч – белого воска; 45 ч – растительного масла; 22 ч – стеарина.

Смесь 4 используют наиболее часто.

В среднем массы для глянецки добавляют 0,05%-0,1% по отношению к массе таблеток в обдукторе. Вращение продолжают до тех пор, пока таблетки не приобретут требуемого блеска.

Ранее таблетки покрывались шоколадом или одним сахаром. Теперь такие покрытия почти не применяются. Для покрытия шоколадом, его сплавляли с маслом какао, жидкий сплав приливали во вращающийся обдуктор с таблетками. Затем подавали внутрь холодный воздух. Расплавленная масса, смочившая таблетки застывала. Получалась шоколадная оболочка.

С целью экономии пшеничной муки используют следующий состав для дражирования: сахара 58%, ПВП 0,75%, аэросила 1%, магния карбоната основного 13,4%, TiO_2 2% и воды 24,85%.

В последние годы все шире применяются так называемые пленочные покрытия таблеток синтетическими высокомолекулярными со-

единениями (0,05-0,2 мм). Такие покрытия таблеток имеют ряд преимуществ перед покрытиями из природных материалов: пленочные покрытия не увеличивают объема и массы лекарственной формы; пленочные покрытия физиологически и фармакологически индифферентны; пленочные покрытия устойчивы при хранении, образуют тонкую, но прочную пленку.

Пленочные покрытия делятся на 4 группы:

1. Водорастворимые покрытия. Цель – защита от кислорода, углекислоты, маскировка внешнего вида, иногда для придания блеска. Оболочка не увеличивает время распадаемости, не предохраняет от влаги воздуха. Применяется сравнительно редко. Вещества таких покрытий: ПЭО, ПВП, МЦ, NaKMЦ, водорастворимая ЭЦ. Для увеличения влагостойкости к ним добавляют шеллак, декстрин, гуммиарабик, крахмал, трагакант. ПЭО, ПВП наносят в виде 20-30% спиртовых растворов; МЦ, NaKMЦ – в виде 4-7% водных растворов.

2. Покрытия, растворимые в кислой среде – эти пленки защищают от влаги, кислорода, углекислоты и т.д. Толщина оболочки составляет 0,06-0,1мм. Распадаемость – 10-20 минут. Вещества для покрытия таблеток оболочками, которые растворяются в желудке, содержат аминогруппы (NH_2):

2.1. Диметиламинометиловый эфир полиметакриловой кислоты;

2.2. N-ксилозид додециламина;

2.3. n-аминобензоаты глюкозы, фруктозы, маннита, АЦ, диэтил- и бензиламинометилцеллюлоза; алкилпроизводные аминоацетилцеллюлозы и ряд других.

3. Покрытия, растворимые в щелочной среде. Кишечно-растворимые наиболее распространены. Для этих оболочек используют вещества: шеллак, казеин, кератин, парафин, стеарин, спермацет, цетиловый спирт, а также синтетические продукты: бутилстеарат, фталаты декстрина, лактозы, маннита, сорбита, ПВС; моносукцинаты АЦ, метилфталилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу.

Шеллак – воскоподобное вещество, выделяемое тропическими насекомыми из сем. лаковых червецов. Применяются ограниченно.

4. Покрытия, растворимые в органических растворителях. К ним относятся этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза и др. Такие покрытия наносятся на таблетки в виде растворов в этиловом спирте, ацетоне и т.п. Для получения окрашенных оболочек добавляют пигменты и красители.

После перорального приема вода проникает внутрь таблетки через полупроницаемую оболочку из этилцеллюлозы. Создается высокое осмотическое давление, которое разрывает такие пленочные покрытия.

Пленочные покрытия должны быть эластичными. Эластичность зависит от строения полимера (т.е. от внутренней пластификации). Однако, чаще всего, эластичность достигается за счет прибавления к системе пленкообразователей – пластификаторов (внешняя пластификация).

Повышение эластичности пленок при введении пластификаторов объясняется тем, что относительно небольшие молекулы пластификатора, которые распределяются между молекулами полимера и заполняют пространство между ними, ослабляют значительную часть вспомогательных валентностей. Это обстоятельство создает возможность большей свободы взаимного перемещения молекул в полимере и соответственно повышает пластичность пленки, уменьшая при этом ее прочность.

Пластификаторы должны быть физиологически индифферентными, совместимыми с системой пленкообразователей и способными растворяться в полимере, что обеспечивает лучшее удержание их в пленке.

В качестве пластификаторов для пленкообразователей используются:

- 1) невысыхающие растительные масла – хлопковое, касторовое, соевое, подсолнечное гидрогенизированное, апельсиновое;
- 2) мономерные химические соединения с низкой летучестью и высокой температурой кипения – диэтилфталат, бутилфталат, диоктилфталат и др.

Как пластификаторы используются также диацетин, триацетин, спен, твин, зеин и др. вещества. Наиболее часто используется дибутилфталат, вообще фталаты.

Кроме придания пластичности, пластификаторы иногда улучшают распадаемость таблеток. Если же пленка не растворима, например, этилцеллюлозы, то прибавление твина-80 как пластификатора в количестве 25 % от массы оболочки, сокращает время распада таблетки на 20-30 %. Это связано с тем, что твин-80 как лиофильное вещество улучшает смачиваемость таблетки и способствует проникновению воды внутрь таблетки.

Для того, чтобы покрыть таблетку пленкой высокомолекулярного синтетического вещества нужно, во-первых, иметь пленкообразователь и соответствующий ему пластификатор. Кроме этого необходимо иметь третий компонент – растворитель. Им может быть вода, спирт, толуол, смесь спирта с толуолом (2:8), смесь спирта с ацетоном (3:7), смесь спирта с хлороформом (1:8) и т.д.

Сущность покрытия пленками состоит в следующем: в подходящем растворителе или смеси растворяют пленкообразователь и в случае необходимости пластификатор. Концентрация пленкообразователя 1-5%, пластификатора – в среднем 1%.

Полученный раствор наносят на поверхность таблетки следующими методами: погружением в раствор пленкообразующего вещества; покрытием в коническом центробежном аппарате; псевдооживлением, что предложил Зингер и Лоуэнталь в 1958 г; и дражированием, которое делится на 2 способа.

В первом способе во вращающийся котел помещают таблетки и распыляют раствор пленкообразователя под давлением 1-1,5 атм в течение 1-2 мин, затем высушивают таблетки подачей внутрь котла воздуха. Потом снова распыляют раствор пленкообразователя 30 сек, и снова высушивают 5 мин. Всего наносят 12-15 слоев, на что требуется 1,5 часа. Толщина покрытия составляет 5-10 мкм. Масса покрытия 4-6 мг, (3% от массы таблетки). Таблетки, покрытые пленочными оболочками, очень прочны на истираемость. В большинстве случаев практически не истираются.

Второй способ состоит в следующем: таблетки помещают в котел и вливают периодически небольшие объемы раствора пленкообразователя. Для сушки таблеток их обдувают холодным воздухом.

При нанесении 3-6 слоев пленкообразователя наблюдается слипание таблеток и растворение предыдущей оболочки. Чтобы этого не происходило, чередуют покрытие раствором пленкообразователя с опудриванием. В качестве опудривающих веществ наиболее удобно применять тальк и сахарную пудру.

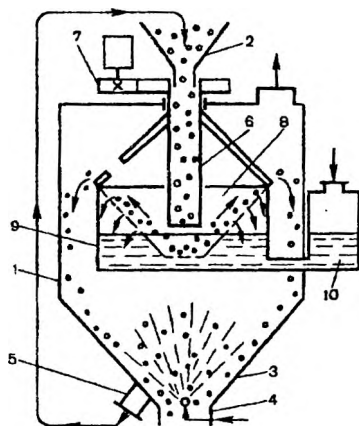


Рис. 3.32. Аппарат центробежного действия для нанесения покрытий на таблетки.

1 – корпус; 2 – загрузочное приспособление; 3 – разгрузочное приспособление; 4 – патрубок для подачи теплоносителя; 5 – патрубок для вывода теплоносителя; 6 – вертикальный вал; 7 – привод; 8 – перфорированный приемник; 9 – ванна; 10 – сообщающийся резервуар.

На рис.3.32. изображена схема аппарата центробежного действия для нанесения покрытия на таблетки.

В корпусе аппарата 1 находится ванна 9 с сообщающимся резервуаром 10. В аппарате имеются приспособления для загрузки 2 и разгрузки таблеток 3.

Для нанесения покрытий таблетки загружают в конический перфорированный приемник 8. В приемнике поддерживается определенный уровень пленкообразующего раствора. Через патрубки 4 и 5 обеспечивается движение таблеток и теплоносителя. Электропривод 7 валом 6 вращает конический приемник. Под действием возникающей центробежной силы таблетки поднимаются по внутренней поверхности приемника и выпадают из него. Теплый поток теплоносителя замедляет скорость падения таблеток и подсушивает их. Циклы повторяются многократно до достижения заданной толщины оболочки.

В фармацевтическом производстве наиболее часто наносят на таблетки пленочные покрытия из растворов на органических растворителях. Учитывая ядовитость и взрывоопасность паров органических растворителей применяют установки замкнутого цикла УЗЦ -25 (рис 3.33), соответствующей меры противопожарной безопасности и устанавливают мощную приточно-вытяжную вентиляцию.

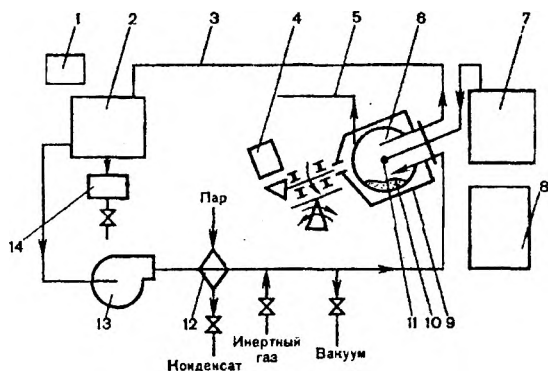


Рис.3.33. Устройство установки типа УЗЦ -25 для покрытия таблеток.

1 – водоохлаждающая установка; 2 – конденсатор растворителя; 3 – система трубопроводов; 4 – привод дражировочного котла; 5 – местный отсос; 6 – дражировочный котел; 7 – блок приготовления покрывающего раствора; 8 – пульт управления; 9 – кожух дражировочного котла; 10 - покрываемые таблетки; 11 – распылитель; 12 – калорифер; 13 – вентилятор; 14 – сборник растворителя.

Установка работает следующим образом. В дражировочный котел 6, вращающийся от привода 4, загружаются таблетки. Система герметизируется. В блоке 7 готовится пленкообразующий раствор. Система трубопроводов 3 заполняется азотом. На пульте управления 8 задаются параметры технологического процесса (температура осушающего газа,

время распыления раствора и его расход). Вентилятором 13 азот подается в колорифер 12, нагревается до заданной температуры, подается в котел 6, где на таблетки 10 распылителем 11 наносится пленкообразующий раствор. Далее азот с парами растворителя поступает в конденсатор 2. Органический растворитель конденсируется и собирается в сборнике 14. При необходимости растворитель охлаждается установкой 1.

Высушенный азот вентилятором снова подается в котел 6.

Циклы повторяются многократно, до полного покрытия таблеток. Затем производится разгерметизация дражжировочного котла 9. Из системы вакуумом удаляется азот и пары растворителя. Остаток газовой смеси удаляется насосом 5. Таблетки с пленочным покрытием выгружаются из котла.

Тритурационные таблетки или растворимые таблетки представляют собой группу таблеток, которая получается не прессованием, а формованием таблеточной массы. Тритурационные таблетки предназначены для закладывания за веко, приготовления глазных капель, приготовления инъекционных растворов, прочих растворов, а так же для сублингвального применения.

К изготовлению тритурационных таблеток прибегают и в тех случаях, когда невозможно применять прессование. Например, таблетки нитроглицерина прессовать нельзя, может произойти взрыв.

Для изготовления тритурационных таблеток имеются специальные машины.

Сначала готовят тестообразную массу из входящих в таблетку веществ с помощью воды или спирта. Не растворимые вещества, как правило, не применяют. Рабочей частью машины является пластина с матрицами. Масса подается снизу из бункера. Затем, пуансоны выталкивают таблетки постепенно. В тот момент, когда бункер отходит в сторону, подставляется приемник для таблеток. Готовые таблетки высыпаются на противни и сушатся в сушильном шкафу. Машина помещена под стеклянный футляр. Подъем бункера к матрицам и выталкивание таблеток из матриц происходит с помощью кулачковых механизмов.

Например, приготовление таблеток нитроглицерина.

Tablettae Nitroglycerini 0,0005 г

Состав:

нитроглицерина	0,0005 г
сахара	0,00948 г
глюкозы	0,00963 г
крахмала	0,00889 г
спирта 40% q.s.	до получения
таблетки массой	0,03 г (0,027-0,033) г.

Сахар, глюкозу, крахмал смешивают, увлажняют 40% спиртом (5% от массы), добавляют нитроглицерин. Высушивают при температуре 40°C. Массу снова смачивают спиртом и формируют таблетки.

Имплантационные таблетки изготавливают массой до 50 мг. Они предназначены для введения под кожу. В имплантационных таблетках применяют некоторые гормоны, не растворимые в воде. Изготавливают их без наполнителей на специальных таблеточных машинах в строго асептических условиях и подвергают стерилизации. Имплантационные таблетки рассчитаны на медленное всасывание – это лекарственная форма продленного действия. Вводят под кожу с помощью специального прибора, состоящего из полый иглы с поршнем.

Драже. (Dragee). По ГФ X драже – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения (в виде шариков), получаемых наращиванием (дражированием) лекарственных веществ на сахарные гранулы.

В состав драже входят лекарственные и вспомогательные вещества. В качестве вспомогательных веществ используют крахмальный клейстер, сахар, пшеничную муку, карбонат магния, тальк, стеариновую кислоту, пищевые лаки и краски, какао, шоколад. Талька должно быть не более 3%, стеариновой кислоты и стеаратов – не более 1% от массы драже.

Драже должны иметь правильную шарообразную форму, масса не должна превышать 1 г. Колебания в массе не должны быть более 10%.

Драже должны распадаться в течение не более 30 мин. Распадаемость проверяется ежедневно.

В настоящее время в виде драже выпускаются аминазин, дипразин, тифен, бигумаль, диазолин, некоторые витамины и их смеси.

Получают дражированием, то есть наращиванием на сахарные гранулы. Процесс изготовления совершенно аналогичен получению таблеток, покрываемых оболочками наращиванием.

Для защиты лекарственного вещества от действия желудочного сока драже покрывают оболочкой, растворяющейся в среде кишечника. Для такой оболочки используют кератин и ацетилфталилцеллюлозу.

Спансулы. Spansulae или Microdragee. Относятся к препаратам пролонгированного действия. Спансулы – это микродраже или гранулы, покрытые жиро-восковыми оболочками. Размер гранул 1-3 мм.

Технология спансул состоит в том, что на небольшие, хорошо сформированные сахарные крупинки или на другие пригодные для этой цели ядра наносят лекарственное вещество. Для пролонгации действия гранулы делят на 3 части. Первую часть этих микродраже оставляют без изменения, то есть без покрытия и предназначают для начального дейст-

вия в желудке. Вторую часть покрывают оболочками, растворимыми в желудке, а третью – оболочками, растворимыми в кишечнике.

Готовят также микродраже с различной толщиной оболочки и, следовательно, с различным временем распада. Каждый вид шариков окрашивают в различные цвета. Навески каждого вида отпускают вместе, часто в желатиновых.

Так можно отпускать и несовместимые препараты.

Преимущество спансул перед другими лекарственными формами состоит в их малом размере, что облегчает прохождение через привратник и обеспечивает быстрое распадение, т.е. наиболее полный терапевтический эффект.

Спансулы иногда прессуют в таблетки, применяя мягкие жиры и воски для предохранения спансул от травм прессования и следовательно нарушений в механизме их действия. Это так называемые таблетки "Ретард".

Гранулы. Granula. В ГФ X помещена статья ст. 315 на гранулы. Гранулы – это твердая дозированная лекарственная форма в виде крупинки, круглой или неправильной формы, предназначенная для внутреннего применения. В состав могут входить различные вспомогательные вещества, применяемые в качестве разбавителей, корригирующих веществ, разрыхляющих, склеивающих, наполнителей, а также красящие вещества.

Наиболее часто в качестве вспомогательных веществ используются: сахар свекловичный и молочный, гидрокарбонат натрия, винная кислота, двухзамещенный фосфат кальция, крахмал, глюкоза, тальк, декстрин, сироп сахарный, спирт, вода и т.д. Количество талька не должно превышать 3%. Размер гранул колеблется от 0,2 до 3 мм. Распадаемость гранул – 15 минут. Наиболее важным критерием, характеризующих прочность гранул, является прочность на истираемость. Отклонения в содержании действующих веществ $\pm 10\%$.

В настоящее время выпускаются гранулы уродан, глицерофосфат, ораза, флакарбин и др.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ РАСТВОРЫ В АМПУЛАХ. АСЕПТИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

К лекарственным средствам для инъекционного применения относятся стерильные растворы (водные или неводные), эмульсии, суспензии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. При объеме больше 100 мл растворы называются инфузионными.

Технологическая схема ампульного производства представлена на схеме 3.34.



Рис. 3.34. Технологическая схема асептически изготавливаемых, стерильных ампулированных препаратов.

ГФ XI к стерильным растворам предъявляет следующие требования:

1. Стерильность.
2. Чистота.
3. Апирогенность.
4. Нетоксичность.

Дополнительные требования:

1. Изотоничность.
2. Изогидричность.
3. Изионичность.

Готовят инъекционные растворы в асептических условиях. Создание стерильных или чистых помещений требует скоординированного взаимодействия архитекторов, строителей и технологов. Асептика – это комплекс мероприятий, позволяющий свести к минимуму возможность попадания любых видов микроорганизмов в лекарственные препараты на всех этапах технологического процесса. Кроме этого, в помещениях для производства стерильных лекарственных средств должна быть обеспечена высокая степень чистоты окружающей среды.

Основным руководящим документом по созданию асептических условий являются правила GMP Всемирной организации здравоохранения, стран ЕЭС, правила GMP Белоруссии и стран СНГ. В них устанавливаются 4 класса чистоты производственных помещений. Ранее таким документом был документ РДП 64-3-80 «Требования к помещениям для производства лекарственных средств в асептических условиях». В асептических условиях должны изготавливаться инъекционные, глазные, детские лекарственные формы, лекарственные формы с антибиотиками, лекарственные средства, вводимые в полости тела (внутреннее ухо, мочевой пузырь, матку).

Обычный воздух сильно загрязнен механическими частицами и бактериями, поэтому для создания асептических условий атмосферный воздух дополнительно очищается. В основном воздух подразделяется на 4 класса чистоты.

Системы ламинарного воздушного потока должны обеспечивать равномерную скорость движения воздуха около 0,3 м/с для вертикального потока и около 0,45 м/с для горизонтального потока. В помещениях 2, 3, 4 классов чистоты кратность обмена воздуха должна быть более 20 при применении специальных воздушных фильтров HEPA.

Приведенные в таблице 3.4 нормы примерно совпадают с нормами Федерального стандарта США – FED-STD-209E, стандартов ISO, Государственного стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 50766-95 «Помещения чистые. Классификация. Методы аттестации. Основные требования». В частности классы А и В примерно соответствуют классу 100, класс С – классу 10000 и класс D – классу 100000.

Таблица 3.4.

Система классификации воздуха при производстве лекарственных средств в асептических условиях

Класс чистоты	Название помещений и технологических операций	Максимальное число частиц		
		механических в 1 м ³ воздуха размером, шт.		микробных клеток в 1 м ³ воздуха
		0,5-5 мкм	более 5 мкм	
1, А рабочее место с ламинарным потоком воздуха	Чистые камеры для проведения операций: выгрузки стерильных флаконов, пробок, колпачков, розлива стерильного раствора, фасовки стерильных порошков в бидоны и флаконы, предупорки и укупорки флаконов пробками, сборки стерилизующих фильтров, отбора проб	3500	нет	менее 1
2, В	Помещения выгрузки стерильных флаконов, пробок, колпачков, бидонов, кассет, стерильной фильтрации растворов, разлива стерильных растворов, предупорки и укупорки флаконов пробками и обжима колпачками, сушки, фасовки порошка в бидоны и флаконы, «чистый» коридор, вторая умывальня, вторая гардеробная, выгрузки и хранения стерильной технологической одежды, слесарная мастерская для чистых помещений.	3500	нет	5
3, С	Помещения для мойки флаконов, пробок, колпачков, бидонов, кассет и выгрузки их на стерилизацию, предварительной фильтрации растворов, хранения порошка ангро, отбора проб, подготовки стерилизующих фильтров, лаборатории.	350000	2000	100

4, D	Помещения распылительной сушилки, для приготовления дезинфицирующих растворов, глажения и загрузки технологической одежды на стерилизацию, просмотра, этикетирования, упаковки и хранения готовой продукции, первая гардеробная, первая умывальня, бытовые помещения, прачечная.	3500000	20000	500
------	--	---------	-------	-----

В отличие от GMP ВОЗ в правилах GMP ЕЭС чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды в оснащённом состоянии (персонал отсутствует) и в функционирующем состоянии (с определённым числом работающего персонала).

Таблица 3.5.

Классификация чистых зон GMP ЕЭС по максимально допустимому числу частиц в воздухе

Класс чистоты	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха			
	Оснащённое состояние		Функционирующее состояние	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	350000	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Не определено	

Таблица 3.6.

Рекомендуемые правилами GMP ЕЭС пределы микробиологической контаминации чистых зон в функционирующем состоянии

Класс чистоты	Пределы микробиологической контаминации			
	В воздухе КОЕ/м ³	Седиментация на пластину, d=90 мм, КОЕ/4 ч	Контактные пластины, d=55 мм, КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Для подтверждения класса чистоты зон периодически осуществляют контроль содержания частиц и микробиологический контроль.

Микробиологический контроль осуществляется дополнительно после валидации систем, санитарной обработки, когда не проводятся технологические операции. GMP ВОЗ рекомендует для обеспечения стерильности продукции использовать замкнутые и автоматизированные системы. Периодически должен осуществляться контроль герметичности изолятора (бокса) и узлов рукава (перчатки). Оборудование для технологии выдувания пластмассовых емкостей и наполнения растворами, стерилизуемых в первичной упаковке, должно быть установлено в помещении не ниже класса D.

По требованиям GMP ЕЭС подготовку сырья и первичной упаковки, приготовление продукции необходимо проводить в помещениях, классом не ниже D. Фасовку продукции в первичную упаковку перед стерилизацией нужно осуществлять в помещении классом чистоты не менее C. При использовании стерилизующей фильтрации качество воздуха на рабочем месте должно соответствовать классу чистоты A, а в окружающей среде – классу чистоты B. Технологические операции по приготовлению и фасовке продукции в асептических условиях должны осуществляться на рабочем месте с классом чистоты A и в окружающей среде, соответствующей классу чистоты B.

В чистых зонах может находиться только профессионально обученный персонал, количество которого предусмотрено соответствующими инструкциями. Персонал обязан проходить регулярные медицинские осмотры. Переодеваться и мыться персонал должен в соответствии с правилами, изложенными в стандартных рабочих методиках. В чистых зонах не допускается носить наручные часы и украшения и использовать косметические средства, которые могут быть источниками контаминации. Волосы, борода и усы должны быть закрыты.

В чистых помещениях все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление пыли и микроорганизмов и обеспечить возможность многократного применения очищающих и дезинфицирующих средств.

Материалы, применяемые для отделки помещений, должны соответствовать следующим требованиям:

- обладать достаточной механической прочностью, относительно небольшим водопоглощением, не поддаваться коррозии, быть достаточно стойкими и долговечными,

- быть нетоксичными, обладать бактерицидностью, пылеотталкивающей способностью, ограниченной статической электризацией,

- легко очищаться, мыться и дезинфицироваться,

- обладать соответствующими декоративно-художественными качествами.

Подвесные потолки должны быть тщательно герметизированы, двери воздушных шлюзов не должны открываться одновременно. Раз-

ница в давлении воздуха помещений различных классов чистоты протоколируется и должна составлять 10-15 Па. Сигнальная система должна предупреждать о нарушении и прекращении процесса подачи воздуха.

Для производства стерильной продукции можно использовать оборудование, которое можно стерилизовать паром, сухим жаром или другими способами. Для предотвращения роста и размножения микробов воду для инъекций подвергают постоянной циркуляции при температуре 70-80°С или не более 4°С.

Для дезинфекции применяют несколько типов дезинфицирующих средств (например, перекись водорода от 1 до 6% с 0,5% моющего средства типа Прогресс, Сульфанол). Протирают поверхности этими растворами или распыляют их с помощью установки с турбулирующими аэрозольными насадками, при регулярном микробиологическом контроле с целью обнаружения появляющихся устойчивых к применяемым дезинфицирующим средствам штаммов микробов. Дезинфицирующие и моющие средства, используемые в зонах А и В, должны быть стерильными перед применением.

Уборку чистых помещений и рабочих мест проводят влажным способом 3% раствором перекиси водорода с моющим средством (0,5%) ежедневно после каждой смены и генеральную – 1 раз в неделю. Стены, двери, окна и оборудование протирают стерильной безворсовой тканью или губкой, обильно смоченной дезинфицирующим раствором из расчета 100-150 мл/м². Затем таким же раствором моют полы. При обнаружении в воздухе плесени концентрацию перекиси водорода увеличивают до 4%, а при высеве спорообразующей микрофлоры – увеличивают до 6%.

Внутренние стенки оборудования и оборудование после обработки дезинфицирующими растворами должны быть стерильными. В смывах с наружных стенок оборудования допускается наличие не более 2 колоний неспорообразующих микроорганизмов.

При генеральной уборке съемные детали и вспомогательные материалы, подлежащие стерилизации, выносят из цеха и стерилизуют в соответствии с инструкциями. В помещениях, где требуется создать асептические условия, потолок, стены, окна, перегородки, а также столы, стулья, транспортер моют и орошают из гидropульта 6% раствором перекиси водорода с 0,5% моющего средства типа Прогресс из расчета 150-300 мл на 1 м² поверхности. После окончания орошения помещение закрывают на 45 минут, после чего удаляют излишнюю жидкость стерильной безворсовой тканью. Особо загрязненные места моют этим же раствором дополнительно. Наружные поверхности автоматов и приборов, в том числе КИП, тщательно протирают безворсовой тканью, смоченной 3% раствором перекиси водорода с 0,5% моющего средства из расчета 100 мл/м² или 70° спиртом (только поверхности, которые разрушаются перекисью водорода).

После уборки включают бактерицидные лампы. Не менее чем за 30 минут до работы включают приточную, а затем вытяжную вентиляцию.

На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму контаминацию. В чистых зонах деятельность персонала должна быть минимальной. Микробная контаминация исходного сырья и материалов также должна быть минимальной. Интервалы времени между началом приготовления растворов и их стерилизации в первичной упаковке должны быть минимальными. Газы, контактирующие с растворами, должны пройти стерилизующую фильтрацию. Уровень микробной контаминации и при необходимости пирогенных веществ перед стерилизацией контролируется. Все растворы, особенно лекарственные средства для парентерального введения большого объема, должны подвергаться стерилизующей фильтрации, по возможности перед фасовкой.

Бактерицидные лампы для обеззараживания воздуха устанавливаются на высоте 2 м от пола. Мощность ламп не должна превышать 1 Вт на 1 м³ при экранированном облучении и 2-2,5 Вт – при использовании неэкранированных ламп.

Воздух чистых помещений контролируется на содержание механических частиц, микроорганизмов, а также по величине температуры и относительной влажности.

Определение механических частиц осуществляется с помощью аэрозольного счетчика частиц АЗ (анализатор запыленности). Контроль микробной обсемененности чистых помещений проводят с помощью аппарата Кротова для бактериологического анализа воздуха не реже 2 раз в неделю.

Первичная упаковка должна быть герметично укупорена пробками или путем запаивания стеклянных или пластмассовых ампул. Герметизация упаковок проверяется в 100% случаев. Кроме этого каждая упаковка поштучно контролируется на посторонние включения или другие дефекты.

Все серии готовой продукции проверяются на стерильность. Вода для инъекций, промежуточная и готовая продукция проверяется на эндотоксины (пирогенные вещества).

Загрязнение чистых помещений частицами пыли, пыльцы, дыма, в том числе и табачного, частицами кожного покрова, волос, перхоти, текстильных волокон и бактерий на 80% создается работающим в помещении персоналом. Остальное связано с недостатками систем фильтрации воздуха. В среднем человек в состоянии покоя выделяет 250 тыс. частиц размером 0,5 мкм и более в минуту. В процессе движения отслоение частиц кожного покрова увеличивается в 3-4 раза.

Персонал должен работать в чистых помещениях в стерильной технологической одежде. Комплект технологической одежды должен включать комбинезон, шлем, бахилы и перчатки.

Барьером между человеком и чистой средой является специальная одежда, к которой предъявляются ряд требований, в том числе исключение ее элементов из бумаги, дерева, хлопка и других материалов, выделяющих большое количество частиц в окружающую среду, а также шнурков, завязок, карманов, ремешков, складок и других элементов, которые могут стать местом улавливания и скопления частиц. Ткань для такой одежды должна обладать низким ворсоотделением и быть достаточно плотной, чтобы исключить проникновение пыли и ворса от белья. Нити ткани должны быть прочными на истирание, шовные нитки должны иметь возможно низкое ворсоотделение. Ткань должна уменьшать выработку статического электричества. Одежда должна иметь минимум швов. Края ткани должны быть заделаны внутрь шва или герметично зашиваться.

Технологическая одежда должна быть изготовлена из ткани, удовлетворяющей следующим требованиям:

- ворсоотделение – не более 8 частиц размером свыше $1 \text{ мкм}/10 \text{ см}^2$;
- электрический заряд – 0;
- плотность по основе > 370 , по утку > 316 ;
- воздухопроницаемость – не ниже $300 \text{ м}^3/\text{м}^2\text{с}$;
- гигроскопичность – не менее 7%.

Одежда должна быть свободной, чтобы трение ее о белье было сведено к минимуму. В США допускается 5 классов загрязненности ткани, исчисляемой по количеству частиц на 1 м^2 ткани.

Одежда для чистых помещений в основном изготавливается из 100% полиэфира – волоконной пряжи непрерывного прядения. Плотнотканые волокна подвергаются тепловой обработке для получения максимально гладкой поверхности с низким ворсоотделением. Устанавливается срок использования такой одежды. Одежда из синтетических волокон плохо впитывает испарения, поэтому для комфорта персонала замена одежды происходит 4-5 раз в день.

Таблица 3.7.

Стандарт США на одежду для чистых помещений

Класс	Количество частиц на 1 м^2 ткани	Количество волокон на 1 м^2 ткани
A	10750	107,5
B	53750	286,75
C	107500	537,50
D	161200	1343,75
E	268750	1881,25

Очищают одежду для чистых помещений двумя способами: стиркой в горячей воде при температуре 85°C или холодной сухой чисткой специальными растворителями в большом вакууме.

Одежду подвергают стирке в отдельном чистом помещении, сушат и гладят горячим утюгом с двух сторон (глажению подвергается одежда из ткани арт. 82004 или 82138) и стерилизуют в автоклаве насыщенным паром при температуре 120°C в течение 45 минут.

Химический способ очистки полностью сохраняет все характеристики волокон. Стерилизуют одежду автоклавированием, этиленоксидом или γ – лучами. Автоклавирование одежды из синтетического волокна вызывает усадку приблизительно на 2 размера, сокращает срок годности одежды, вызывая повреждение волокон и их отверждение, что снижает комфортность. Гамма – облучение широко используется для обработки одежды разового пользования. При общей дозе 175 Мрад (70-кратная стерилизация) ткань полностью сохраняет первоначальные свойства за исключением цвета.

Для определения пригодности технологической одежды к дальнейшему использованию ее 1 раз в две недели после стирки проверяют на ворсоотделение ткани. На наиболее ответственных участках производства в помещениях А, В классов персонал должен работать в перчатках. 2 раза в неделю контролируется стерильность технологической одежды, перчаток и микробная обсемененность рук персонала. Перед работой руки тщательно моют в течение 6 минут проточной водой с гексахлорановым мылом «Гигиена», либо 70% хозяйственным мылом, двукратно намыливая, затем обрабатывают 0,5% аммиачной водой. Обсушивают феном и протирают 80% этиловым спиртом как дезинфицирующим раствором. В процессе работы допускается наличие не более 2 колоний неспорообразующих микроорганизмов в смывах с рук одного рабочего.

АМПУЛЬНОЕ СТЕКЛО. ПРОИЗВОДСТВО АМПУЛ И ПОДГОТОВКА К НАПОЛНЕНИЮ

Производство инъекционных препаратов связано с созданием специальных сосудов – ампул. Ампулированные препараты после таблеток являются наиболее массовыми. Приоритет при изготовлении лекарственных средств в ампулах принадлежит французскому аптекарю С. Лимузьену и русскому ученому, профессору А.В. Пелю. В 1885 году А.В. Пель предложил специальные стеклянные сосуды – ампулы (*Ampulla* – сосудик) для хранения в них растворов лекарственных веществ.

На рис. 3.35 показан внешний вид ампул.

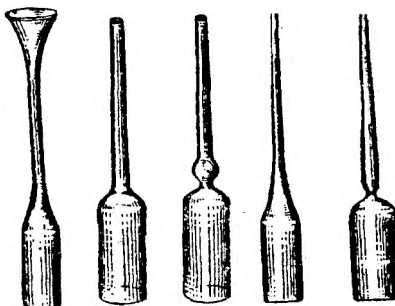


Рис. 3.35. Ампулы.

Основная ценность ампулы состоит в том, что после запайки содержимое изолируется от внешней среды. Наибольшее значение это имеет для растворов, предназначенных для инъекций. Благодаря ампулированию можно изготавливать стерильные лекарства в запас в дозированной форме. Ампулы производятся запаянными или открытыми.

Растворы для инъекций с каждым годом получают все более широкое применение в медицинской практике, возрастает и выпуск растворов. В ГФ VII (1925 год) не было ни одной статьи на растворы для инъекций в ампулах. В ГФ VIII было 56 статей на ампулы. В ГФ IX их имелось 81, а в ГФ X - издания – более 100.

В ампулах готовятся не только стерильные растворы для инъекций. В них помещаются стерильные сухие препараты, например, колларгол, сальварсановые препараты, физостигмин, стерильный шовный материал – кетгут.

В ампулах готовятся и некоторые нестерильные растворы, в первую очередь летучие жидкости, например, настойка йода 5 %, нашатырный спирт, пропиловый спирт. Ампулы с амилнитритом имеют особенность, стебелек ампулы обвязывается многослойным марлевым мешочком – тампоном. Это создает удобства для вдыхания и смазывания.

Наконец, в ампулы упаковывают скоропортящиеся от кислорода воздуха препараты – реактив Вагнера, Неслера, Зонненштейна и др.

Кроме ампул для упаковки инъекционных препаратов применяют:

1. флаконы для антибиотиков, органопрепаратов и вязких растворов;
2. цилиндры – царпилены (пробирки с двумя пробками, имеют ограниченное применение);
3. инфузионные сосуды – для вливания больших объемов растворов 200-1000 мл. Это толстостенные градуированные сосуды или ампулы с двумя капиллярами;
4. шприц – ампулы (шприц-тюбики) с инъекционной иглой, защищенной колпачком;
5. пластиковые сосуды, контейнеры.

Сосуды и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность, быть индифферентными к содержимому, сохранять стабильность содержимого при стерилизации, хранении и транспортировке.

Марки стекла и других укупорочных средств (резины, пластмассы) должны быть указаны в частных статьях. Сосуды изготавливают из материалов, не затрудняющих визуальный контроль содержимого. Материал пробки должен быть достаточно прочным и эластичным (для обеспечения герметизации и забора содержимого через иглу без удаления пробки и отделения ее частиц).

Наиболее распространенным материалом для изготовления ампул служит стекло. Ампулы изготавливаются различной емкости от 0,3 мл до 500 мл. Чаще используются ампулы объемом 1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл и 20 мл.

Наиболее простой состав имеет стекло, полученное расплавлением чистого кремнезема до образования стекловидной массы. Из такого стекла изготавливают так называемую кварцевую посуду, которая обладает большой термической устойчивостью, т.е. не разрушающуюся при резких колебаниях температуры. Поверхность этой посуды имеет большую химическую стойкость, т.е. химические реагенты, вода, кислоты, щелочи, растворы солей (исключение составляет плавиковая кислота) не разъедают кварцевое стекло. Несмотря на свои отличные качества, кварцевое стекло не нашло применения для изготовления ампул, так как оно чрезвычайно тугоплавкое и в связи с этим дорогое. При изготовлении кварцевого стекла необходимы высококачественные печи и топливо, увеличенный расход топлива. С другой стороны, высокая температура плавления 1800°C требует специальных горелок с кислородным дутьем для их запайки.

Для того, чтобы понизить температуру плавления кварцевого стекла, к нему прибавляют оксиды щелочных металлов, натрия и калия. Однако здесь надо соблюдать меру. Неоправданно большие количества этих веществ настолько понижают температуру плавления стекла, что оно начинает плавиться уже при комнатной температуре, т.е. получается так называемое растворимое стекло (силикатный клей).

С понижением температуры плавления стекла, в результате прибавления оксидов натрия и калия, уменьшается химическая устойчивость стекла. Чтобы ее повысить, прибавляют оксиды щелочно-земельных металлов, таких как CaO, MgO и т.д. Вместе с тем, стекло, содержащее оксиды щелочно-земельных металлов, приобретает небольшую вязкость, плохо запаивается на горелке и растрескивается. Чтобы ликвидировать этот недостаток прибавляют еще ряд компонентов – оксид алюминия, оксид бора.

Таким образом, кварцевое стекло можно рассматривать как основу, к которой прибавляется смесь разнообразных веществ для того, чтобы придать ампульному стеклу заданные свойства, а именно, как указывается в ГФ IX, ампульное стекло должно отвечать 4 требованиям:

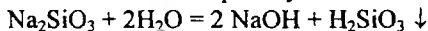
1. Бесцветность и прозрачность ампульного стекла (по ГФ XI – сосуды не должны затруднять визуальный контроль содержимого). Стекло должно быть бесцветным и прозрачным для того, чтобы можно было заметить в жидкости механические загрязнения (волоски, осколки стекла или блески, обрывки фильтровального материала), а также признаки порчи растворов, помутнения, появление осадка, изменение цвета раствора и др.

В настоящее время расширились масштабы использования оранжевых ампул из цветного стекла марки СНС-1 для хранения в них растворов веществ, разлагающихся на свету (адреналин, аскорбиновая кислота и др.). Однако в окрашенной ампуле трудно обнаружить механические загрязнения и нельзя увидеть изменение цвета.

2. Легкоплавкость ампульного стекла. Ампулы должны легко плавиться для удобства работы и экономного расходования горючих материалов.

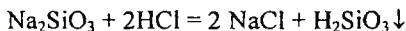
3. Ампульное стекло должно обладать известной химической устойчивостью.

При заполнении ампул водой, кислотой или щелочью происходят следующие процессы. Стекло является твердым переохлажденным раствором различных силикатов, из которых силикат натрия и калия растворимы в воде. При контакте с водой силикат натрия вымывается из поверхности стекла и затем гидролизуется:

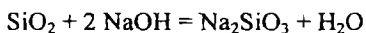


На стекле, возникает пленка кремниевой кислоты.

Кислоты или кислые растворы также способствуют растворению щелочных компонентов:



Щелочные растворы взаимодействуют с кислыми компонентами стекла:



Щелочные растворы сильно разъедают стекло.

В принципе нет такого стекла, которое бы не взаимодействовало с водой или другими веществами. Однако для приготовления инъекционных растворов используется лишь стекло, которое удовлетворяет определенным требованиям, а именно, химически устойчивое стекло.

Используют стекло первого класса (НС-3, НС-1); второго класса (НС-2, НС-2А) и третьего класса (АБ-1).

Ампульное стекло марки НС-3, НС-1 применяется для ампулирования наиболее чувствительных к изменению рН растворов, в частности, алкалоидов; НС-2 – для несколько более стойких веществ, растворов солей; стекло марки АБ-1 – для растворов, стойких в щелочной среде, например, кофеин-бензоата натрия, масляных растворов и т. д.

Существует ряд способов определения классности стекла или щелочности, то есть, к какой марке оно принадлежит.

1. Определение химической стойкости по внешнему виду.

Под влиянием сырого воздуха стекло по хранению становится влажным, на поверхности появляется раствор едкого натра, который поглощает углекислоту из воздуха и образует карбонаты. При высыхании последние образуют матовую пленку, особенно на внутренней поверхности стеклянных изделий.

После выветривания кристаллов остается грязный налет. Если из стекла выщелачивается КОН, то щелочь притягивая влагу, образует на поверхности стекла пленку из поташа.

Таким образом, если при хранении на стекле образуется налет, то это свидетельствует о низкой химической устойчивости ампул.

2. Определение химической устойчивости по методу Барони.

Ампулы заполняются четырьмя видами растворов: 0,2 % раствором стрихнина нитрата, 1-2 % раствором морфина гидрохлорида, 1 % раствором хлорной ртути, 0,5 % раствора фенолфталеина.

Все ампулы запаивают и стерилизуют текучим паром в течение 2-х часов. Если стекло годно для алкалоидов, как наиболее чувствительных к щелочи, то все 4 раствора остаются без изменения. Если из раствора выделяются кристаллы основания стрихнина или красноватый осадок оксида ртути, раствор морфина гидрохлорида приобретает бурю окраску, на стенках ампулы выделяются мелкие кристаллы алкалоидов и раствор фенолфталеина приобретает розовую окраску, то стекло химически неустойчиво. Результаты опытов не равноценны.

Определение химической устойчивости способом Д.И. Попова и Б.А. Клячкиной.

Отобранные для испытаний ампулы тщательно моют и заполняют очищенной водой с фенолфталеином (1 капля раствора индикатора на 2 мл воды). Ампулы делят на 3 части. Первую кладут в кипящую воду на 30 минут, вторую часть помещают в автоклав и держат там 20 минут при 120°C, третью часть оставляют без изменения для контроля. Ампулы, не

давшие окрашивания после стерилизации в автоклаве, являются пригодными для растворов алкалоидов, ампулы, давшие окрашивание только при автоклавировании и не давшие при кипячении – пригодны для приготовления растворов из более стойких веществ – соли кофеина.

3. Определение химической устойчивости с помощью универсального индикатора

Универсальный индикатор имеет цвет при $pH = 6$ – соломенно-желтый, при $pH = 7$ – зеленый, при $pH = 8$ – синий, при $pH = 9$ – фиолетовый.

Тщательно вымытые ампулы заполняют водным раствором индикатора 1:100 и стерилизуют текучим паром 30 минут. При этом возможны 3 случая: если жидкость имела соломенно-желтый цвет и цвет не изменился или перешел в зеленый, то по химической стойкости его можно отнести к I классу, то есть наиболее стойкому.

Если при этих же условиях цвет изменился и перешел в синий, то ампулы надо отнести ко второму классу. Если желтый цвет перешел в синий с фиолетовым оттенком, то такие ампулы относятся к третьему классу.

4. Определение химической устойчивости по метиловому красному.

Химическую устойчивость проверяют индикатором метиловым красным. Для испытания используют 1 % ампул от партии, но не менее 100 штук. Тщательно вымытые ампулы заполняют кислым раствором метилового красного и стерилизуют при $120^{\circ}C$ – 30 минут. Цвет индикатора не должен измениться во всех без исключения ампулах. Интервал перехода цвета индикатора метилового красного в желтый составляет от $pH 4,2$ до $6,3 = \Delta pH 2,1$. Для отличия НС-1 от НС-2 необходимо пользоваться универсальным индикатором.

Данный метод имеет существенный недостаток. Визуальная оценка изменения окраски создает споры между стекольными заводами и химико-фармацевтическими заводами и ставит в трудное положение арбитражные комиссии.

Поэтому некоторые авторы предлагали сопоставлять окраску после автоклавирования с эталонным раствором или изменением оптической плотности растворов после обработки ампул в автоклаве. Это предложение весьма рационально, однако не было принято Фармакопейным комитетом и в настоящее время действует нижеописанный стандарт по определению химической устойчивости ампул.

5. Определение химической устойчивости по ОСТ 2-485-85

От каждой партии для определения химической устойчивости берут ампул:

от 1,0 до 5,0 мл	50 штук
от 5,0 до 20,0 мл	20 штук
свыше 20,0 мл	10 штук

Ампулы наполняют очищенной водой с $pH = 6,0 \pm 2,0$, автоклавируют при $120\text{ }^{\circ}\text{C} - 30$ минут. Сдвиг pH определяют потенциометрически. Сдвиг pH должен быть не более: для ампул НС-3 – 0,9; НС-1 – 1,3; НС-2 – 2,0; АБ-1 – 4,5.

4. Термическая устойчивость ампул. Это способность ампул выдерживать резкие колебания температуры при стерилизации без разрушения.

Термическую устойчивость проверяют следующим образом. 50 ампул нагревают при температуре $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 минут, затем помещают в сушильный шкаф на 15 минут при температурах: ампулы марки НС-3 – $180\text{ }^{\circ}\text{C}$; СНС-1 – $170\text{ }^{\circ}\text{C}$; НС-1 – $150\text{ }^{\circ}\text{C}$; АБ-1 – $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. После этого ампулы погружают в воду с температурой $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживают 1 минуту. 98% ампул, взятых на проверку, должны оставаться целыми.

Производство ампул

Существует несколько способов изготовления ампул:

1. Ручное формирование ампул. Для этого вручную из дрота получают капилляр, на конце которого остается кусочек трубки в виде утолщения. Эту расширенную часть разогревают на огне до полного размягчения стекла. Затем стеклодув берет форму, состоящую из двух одинаковых половинок, связанных между собой пружиной таким образом, что в нормальных условиях они расходятся на некоторое расстояние друг от друга. При сжатии пружины две латунные плашки точно сходятся и направляющие штифты входят в соответствующие отверстия. При этом обе плашки образуют отверстие, представляющее собой точную форму корпуса ампулы и капилляра.

Размягченное стекло стеклодув кладет между отверстиями полуформочек и сжимает форму. В то же время он через капилляр вдует воздух, отчего стеклянная масса раздувается, заполняя всю форму, и застывает, образуя требуемую ампулу. Чтобы ампулы не загрязнились, их после изготовления запаивают. Формовые ампулы значительно удобнее, в них легко отрезаются капилляры, они имеют точный объем, корпус у них короче и поэтому удобно набирать жидкость и т.д. Однако изготовление формовых ампул дорогое и требует высокой квалификации стеклодувов.

2. Получение ампул на полуавтомате типа "Амбег" из стеклянных трубок.

В настоящее время чаще всего ампулы производятся непосредственно в ампульных цехах химико-фармацевтических заводов. Ампулы производятся также на стекольных заводах и готовые ампулы закупаются фармацевтическими заводами.

Дрот поступает на заводы в пучках. Его после получения калибруют через 0,25 мм.

Калибровку проводят для того, чтобы получать ампулы одинакового объема, что имеет большое значение при вакуумном способе заполнения

ампул. Калибровка проводится вручную или при помощи специальных приспособлений по наружному диаметру.

Дрот должен иметь одинаковый наружный и внутренний диаметр по длине, на срезе должен представлять собой правильный круг. Дрот должен быть прозрачным и бесцветным без непроваренных вкраплений, кусочков стекла.

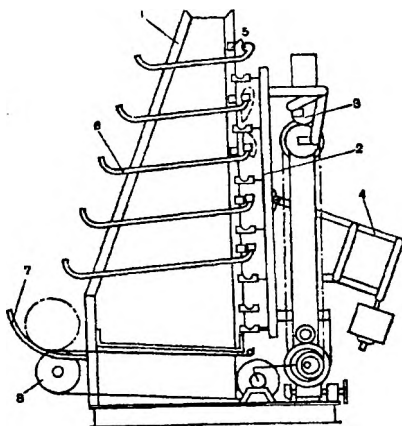


Рис. 3.36. Машина для сортировки стеклянных трубок с вертикальным транспортированием.

1 – рама-основание; 2 – подвижная рама с держателем трубок; 3 – кривошипно-шатунный механизм привода подвижной рамы; 4 – параллелограмм подвижной рамы; 5 – колодки калибров; 6 – направляющие накопители; 7 – загрузочный лоток; 8 – транспортер подачи трубок.

На рис. 3.36 приведено схематическое изображение машины Н.А. Филипина для сортировки стеклянных трубок с вертикальным транспортированием.

На станине смонтирована вертикальная рама 2 с держателями для трубок, совершающая вертикальное движение по траектории цифры 8 от двух спаренных и разнесенных кривошипно-шатунных механизмов.

На вертикальной раме-основании 1 помещаются калибры 5 и накопители трубок 6.

С помощью транспортера подачи трубок 8 из загрузочного лотка 7 стеклянные трубки достигают упора и держателями трубок последовательно переносятся на калибры. Размер калибров увеличивается снизу вверх. При совпадении диаметра трубки с размером калибра, трубка проходит через калибры и попадает в накопители 6. Трубки сортируются по максимальному диаметру с интервалом 0,25-0,3 мм при измерении в двух точках на расстоянии 700 мм. Производительность 130 кг трубок в час.

На рис. 3.37 изображена машина для сортировки трубок по наружному диаметру с комбинированной системой транспортировки.

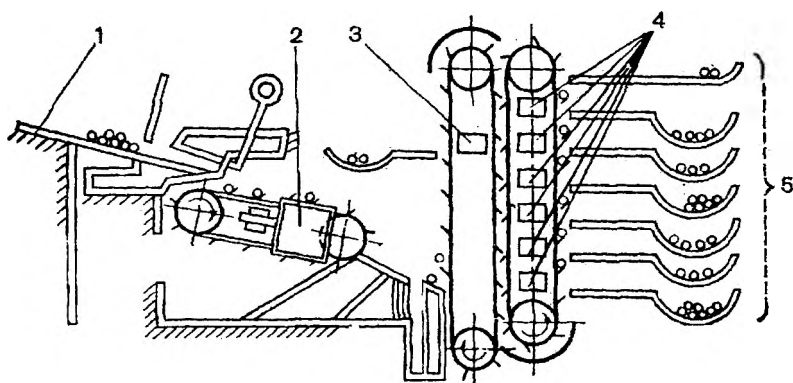


Рис 3.37. Схема машины для сортировки трубок с комбинированной системой транспорта.

1 – питатель; 2 – механизм сортировки трубок по длине; 3 – механизм сортировки трубок по кривизне; 4 – механизм отбраковки трубок по диаметру; 5 – накопители.

Эта машина механизмом 2 сортирует трубки по длине, механизмом 3 отбраковывает трубки с кривизной выше допустимого уровня с помощью фотоэлементов. Кривая трубка перекрывает световой луч, фотоэлемент включает электромагнит, открываются заслонки и трубка проваливается в тележку. Диаметр трубки, от большего к меньшему, измеряется роликами и системой рычажков механизма 4. Трубки одинакового диаметра собираются в накопителях 5. При достижении массы в 8 кг в любом накопителе срабатывает звуковая и световая сигнализация. Производительность 3,6-7,2 тыс. трубок в час.

Откалиброванный дрот подвергают мойке в вертикальном или горизонтальном положении.

Для вертикальной мойки стеклодрота широко используется установка камерного типа модели 129 Мариупольского завода технологического оборудования (рис.3.38).

Стекланные трубки на тележке в вертикальном положении завозят в камеру и закрывают герметично дверь. Включают систему автоматического управления. Камера заполняется водой с моющим средством. Вода нагревается до кипения. После кипячения вода из камеры сливается. Трубки душируются обессоленной водой и сушатся горячим профильтрованным воздухом.

Производительность 100 кг трубок в час. Расход воды 40 м³/ч.

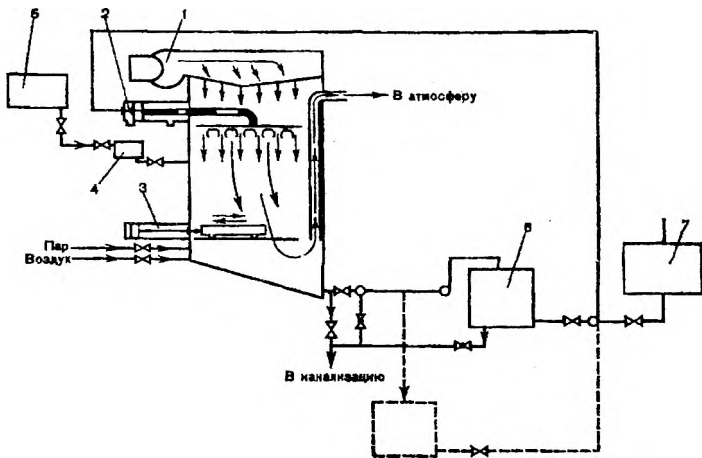


Рис. 3.38. Схема установки для мойки и сушки трубок.

1 – вентилятор; 2 – пневмоцилиндр перемещения душирующего устройства; 3 – пневмоцилиндр перемещения тележки; 4 – дозировочный бак; 5 – сборник для вода с моющим средством; 6 – сборник для воды после мойки трубок; 7 – сборник регенерированной воды.

На рис. 3.39 приведено схематическое изображение линии для горизонтальной мойки стеклодрота.

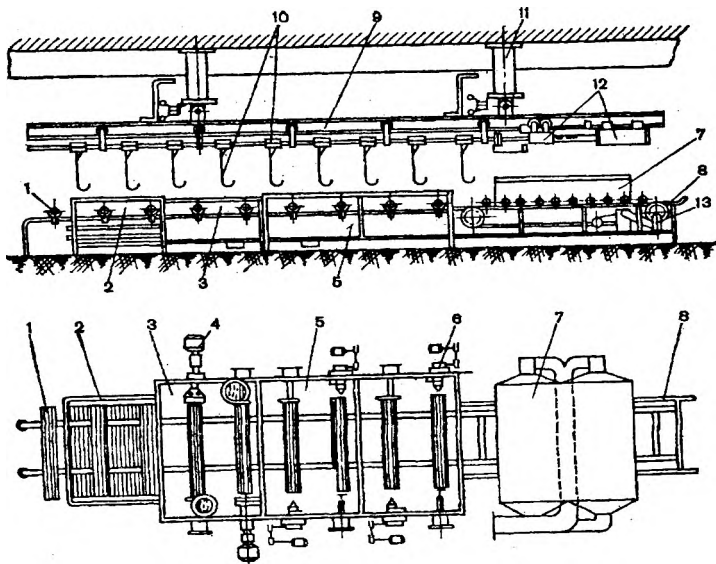


Рис. 3.39. Поточная линия для горизонтальной мойки трубок.

1 - лоток загрузки; 2 - ванна для кипячения трубок; 3 - ванна для промывания пучков трубок турбулентным потоком; 4 - привод гребных винтов; 5 - ванна для струйной промывки пучков трубок; 6 - устройство для перемещения сопла струйной промывки; 7 - туннель для сушки трубок; 8 - лоток выгрузки; 9 - транспортная система шагающего движения для перемещения пучков трубок в линии; 10 - захваты для пучков трубок; 11 - пневмоцилиндры вертикального перемещения транспортной системы; 12 - пневмоцилиндры продольного перемещения транспортной системы; 13 - привод конвейера туннеля для сушки трубки.

Поточная линия для мойки стеклodrота в горизонтальном положении состоит из загрузочного стола 1; ванны для кипячения трубок 2; ванны для турбулентной промывки трубок 3 горячей водой с помощью гребных винтов с диффузорами 4, расположенными с торцов трубок; ванны для струйной промывки пучков 5, перемещающимися с двух сторон соплами 6.

После промывки стеклянные трубки сушатся горячим профильтрованным воздухом в туннеле 7 и перемещаются на лоток выгрузки 8.

Над ваннами укреплена транспортная система 9-13, обеспечивающая перемещение по линии из ванны в ванну стеклянных трубок в пучках.

В настоящее время для мойки дрота используется ультразвук, который позволяет значительно повысить качество мойки и увеличить производительность труда на мойке.

На рис. 3.40 изображена схема ванны для мойки стеклodrота ультразвуком.

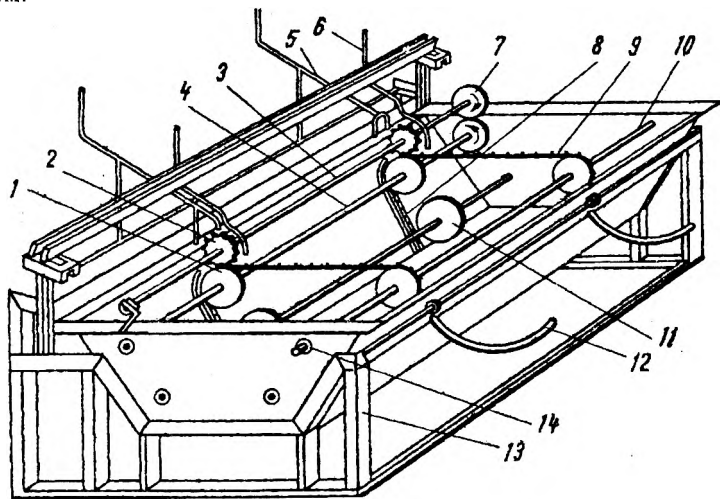


Рис. 3.40. Схема ванны для мойки стеклodrота.

1 – звездочки транспортера; 2 – распределительные звездочки; 3 – ведущий вал; 4,10 – ведомые валы; 5,6 – ограничители питателя трубок; 7 – две шестерни; 8 – направляющие для регулировки зазора; 9 – цепной транспортер; 11 – свободно вращающиеся ролики; 12 – приемник; 13 – основание; 14 – душирующее устройство.

Горизонтальная ванна укреплена в основании 13. В днище ванны на резиновых прокладках смонтированы 4 магнитострикционных преобразователя ПМП 2,5. К ним подводится переменный ток высокой частоты от генератора.

В ванне смонтирована кинематическая система для обеспечения движения трубок по внутренней поверхности ванны, заполненной водой.

Кинематическая система работает следующим образом. Стеклообразные трубки, помещенные в питатель 5,6 по одной при помощи звездочек 1,2, шестерней 7, роликов 11, ведущего вала 3 и ведомых валов 4,10, цепного транспортера 9 перемещаются в зону действия излучателей ультразвука. Зазор между трубками и излучателями регулируется направляющими 8.

После ультразвуковой мойки трубки поднимаются по ванне вверх, попадают под действие душирующего устройства 14, который промывает трубки горячей профильтрованной водой с температурой 60-70 °С. Вымытые трубки собираются в приемник 12.

Производительность 100-110 кг дрота в час.

Вымытые стеклянные трубки сушатся в вертикальном положении в сушильном шкафу.

Из подготовленных трубок изготавливаются ампулы на полуавтомате типа "Амбег".

На рис. 3.41 изображена схема основного процесса получения ампул на роторном стеклоформирующем автомате.

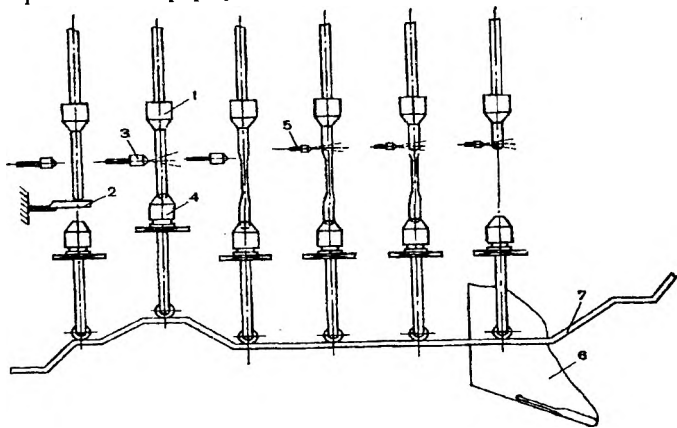


Рис. 3.41. Схема работы полуавтомата "Амбег".

1 – отверстие патрона верхних шпинделей; 2 – продольная подача дрота; 3 – оттяжные горелки; 4 - патрон нижних шпинделей; 5 - отрезная горелка; 6 – лоток; 7 - торцовый копир.

Он работает следующим образом. Стеклянная трубка вставляется через патрон верхнего шпинделя 1 до упора 2, затем поднимается по копиру 7 патрон нижнего шпинделя 4, опирающийся на ролик и захватывает конец трубки. Включается горелка 3. В это время дрот вращается вокруг своей оси и размягчается. Горелка тухнет и нижний патрон опускается, растягивая дрот, получается шейка ампулы. Затем дрот подходит к другой горелке 5, которая имеет острое пламя и перерезает трубку. Вследствие поверхностного натяжения стекла, перерезанные концы трубки заплываются. Одновременно получается доньшко новой ампулы и герметизируется готовая ампула, которая выпадает из патрона на лоток 6. Далее цикл повторяется.

Этот полуавтомат носит название карусельного, так как патроны шпинделей движутся по кругу, непрерывно попадая под горелки. Такой полуавтомат позволяет получить до 5-8 тыс. ампул в смену.

Получение ампул при помощи полуавтомата типа "Амбег" является высокопроизводительным, однако велик и процент боя и расхода стеклянных трубок. Ампулы получаются не соосными, неодинаковыми, так как толщина дрота различна, поэтому пламя неодинаково расплавляет дрот.

Для увеличения производительности автоматов, часто используют способ получения двойных ампул (рис. 3.42).

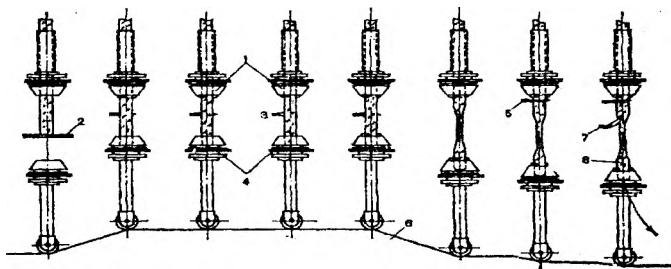


Рис. 3.42. Схема получения двойных ампул.

1 – верхние патроны шпинделей; 2 - упорный столик; 3 - оттяжные горелки; 4 – патроны нижних шпинделей; 5 – отрезные горелки; 6 – торцовый копир перемещения нижних шпинделей; 7 – горелка дополнительного подогрева; 8 – заготовка двойных ампул.

Полуавтомат для получения сразу двух ампул работает так же по схеме основного процесса получения ампул.

Стеклянные трубки вводятся через патроны верхних шпинделей 1 до упорного столика 2 так, чтобы длины нагреваемой части трубки хватило на заготовку двойной ампулы 8. Трубка захватывается патронами нижних

шпинделей 4, приводится во вращательное движение и разогревается на оттяжных горелках 3. При растяжке нагретого участка трубки получается капилляр для двух ампул. Затем горелкой 5 отрезают спаренную заготовку с одновременным формованием доньшек у отрезанной заготовки и у последующей ампулы. Во избежание втягивания дна у герметично запаиваемой двойной ампулы заготовка во время формования дополнительно нагревается горелкой 7. Далее заготовки направляют в приставку для разрезки ампул и набора их в кассеты.

Недостатком способа является разрезание внутри двойной ампулы, при резке которых стеклянная пыль засасывается в ампулу, что дополнительно загрязняет ее внутреннюю поверхность.

На рис. 3.43 изображена схема работы полуавтомата для получения двойных безвакуумных ампул, лишенных вышеуказанного недостатка.

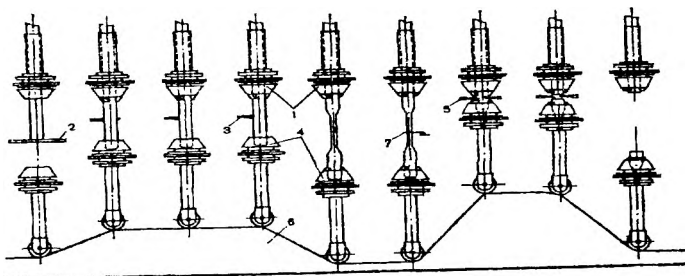


Рис. 3.43. Схема получения двойных безвакуумных ампул.

1 – верхние патроны шпинделей; 2 – упорный столик; 3 – оттяжные горелки; 4 – патроны нижних шпинделей; 5 – отрезные горелки; 6 – торцовый копир перемещения нижних шпинделей; 7 – место отрезки нижней ампулы.

Полуавтомат работает аналогично предыдущей схеме. После формирования общего капилляра, он разрезается в середине оттянутой части, и освободившаяся готовая ампула падает в приемник. Затем нижний шпindel поднимается, охватывает своим патроном оставшуюся часть ампулы, после чего отрезными горелками отформовывается два доньшка - у отрезаемой и последующей ампулы. Нижний шпindel отводится вниз в исходное положение, патрон раскрывается и вторая готовая ампула падает в приемник.

3. Выделка ампул непосредственно из стеклянной массы.

Исходя из преимуществ формовых ампул (одинаковая геометрия), возможно формование ампул непосредственно из стекломассы выдуванием, как это делается при изготовлении бутылок, банок и т.д. В этом случае производство ампул станет мало стадийным процессом, поддающемся автоматизации.

Если производство ампул будет осуществляться выдуванием из стекломассы, можно изменить форму ампулы. Цилиндрическая ампула с соотношением диаметра и высоты 1:4 неэкономична. При изготовлении сферических ампул того же объема может быть достигнута экономия в массе ампулы около 25 %. При производстве 1 млрд. ампул экономия достигает 1000 тон стекломассы.

Сферическая форма наиболее пригодна для выдувания ампулы со стенками однородной толщины. По-видимому, наиболее удобной может быть форма с грушевидным удлинением вверху и уплощенным доньшком для удобства работы при заполнении шприца. Стебель ампулы наверху может иметь утолщение, что придаст ему прочность и облегчит запайку. Переход на изготовление ампулы непосредственно выдуванием из стекломассы приведет к замене многостадийного процесса одностадийным, ликвидации ненужных перевозок дроба и снижению стоимости ампулы.

Важной является проблема изыскания материала, способного заменить хрупкое стекло. В настоящее время возрастает доля емкостей для стерильных лекарственных форм, изготовленных экструзией и выдуванием в соответствующие формы из полиэтилена низкого, среднего и высокого давления, из полипропилена, поливинилхлорида, полиметилметакрилата и других полимерных материалов.

Отрезка капилляров. С резки капилляров начинается технологический процесс ампулирования. Ампулы обычно хранят запаянными, чтобы внутрь их не попадала грязь при транспортировке и хранении. Перед мойкой кончики капилляров ампул отрезают. Это может производиться различными методами.

Наиболее простой способ – ручная отрезка капилляров (рис. 3.44).

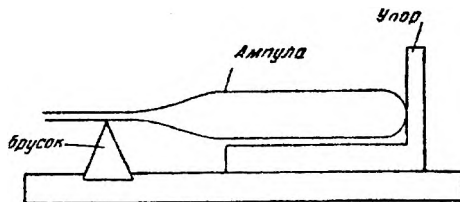


Рис. 3.44. Приспособление для отрезки капилляров.

Она осуществляется на приспособлении, состоящем из алундового и карборундового трехгранного бруска и упора, к которому прикладываются доньшки ампул для того, чтобы капилляры отрезались одинаковой длины. Приспособление это устанавливают в наклонное положение так, чтобы доньшки ампул во время нанесения царапины были немного приподняты. Для того, чтобы стеклянная пыль и пыль от брусочков не распространялась в воздухе, с рабочего места отсасывают воздух, кроме того, брусочки автоматически смачивают водой.

Второй способ отрезки капилляров – механический, с помощью дискового ножа (рис.3.45).

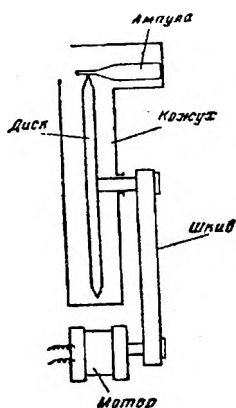


Рис. 3.45. Дисковый нож для отрезки капилляров ампул.

Устройство дискового ножа следующее. Стальной диск укрепляется на валу электродвигателя (2,5 тыс. оборотов в минуту) и закрывается кожухом. Ампулы кладут на упор, находящийся в щели, образуемой неподвижной частью кожуха. При вращении диска наносится черточка и затем кончик ампулы отламывается механическим ударом.

Более производительны полуавтоматы для резки капилляров. Они могут быть разнообразной конструкции.

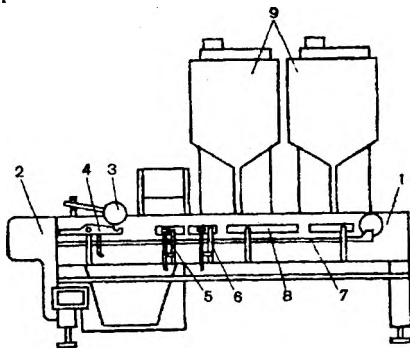


Рис. 3.46. Приставка к стеклоформиющему автомату для резки ампул.

1 – станина; 2 – вход ампул в приставку; 3 - дисковый нож; 4 – рычаг поджима ампул к ножу; 5 – горелка термоудара для отлома надрезанной части капилляра; 6 – горелка для оплавления капилляра; 7 - транспортный орган; 8 -неподвижная линейка с ячейками для ампул; 9 – бункер для сбора отрезанных и оплавленных капилляров ампул.

Принцип работы приставки к стеклоформиющему автомату типа "Амбер" для резки ампул (рис 3.46) состоит в следующем.

Ампулы из лотка автомата типа "Амбер" с помощью транспортных линеек приставки попадают в питатель. Коромыслом с масляным демпфером ампулы плавно подводятся к дисковому ножу. Для нанесения кругового надреза ампулы приводится во вращательное движение роликом. Откол части капилляра осуществляется термоударом первой горелки. Далее на второй горелке кончик капилляра ампулы оплавляется и попадают в бункер для сбора ампул.

Чтобы устранить остаточные напряжения или уменьшить их до практически допустимой величины, ампулы подвергают процессу отжига, т.е. особой тепловой обработке, которая состоит из следующих стадий:

1. Нагрев ампулы до температуры 560-580 °С или 600 °С;

2. Выдержка при этой температуре до исчезновения остаточных напряжений (7-10 мин);

3. Медленное охлаждение, чтобы при этом не возникли новые напряжения (30 минут – до 200 °С) и более быстрое охлаждение до комнатной температуры.

Температура отжига должна быть на 20-30 °С меньше той, при которой происходит деформация ампул. Температуру отжига определяют 3 методами:

1. Оптический: суть состоит в том, что если в ампуле имеются внутренние напряжения, то поляризованный луч света, проходя сквозь испытуемое стекло окрашивается в желтый или другой цвет. Образец стекла помещают в небольшую электрическую печь и наблюдают с помощью полярископа за исчезновением цветов при повышении температуры.

2. Механический: определяют температуру деформации ампулы и затем высчитывают температуру отжига.

3. Расчетный метод: температура отжига определяется теоретически по составу стекла.

В ампулах, имеющих небольшую толщину стенок 0,2-0,3 мм, остаточные напряжения невелики и такие ампулы отжигу не подвергаются.

Отжиг проводится в специальных печах разнообразной конструкции с газовым или электрическим нагревом.

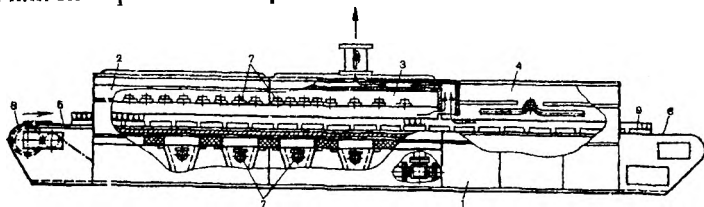


Рис. 3.47. Печь для отжига ампул с газовыми горелками

1 – корпус; 2 - камера нагрева; 3 – камера выдержки; 4 - камера охлаждения; 5 - стол загрузки; 6 - стол выгрузки; 7 - газовые горелки; 8 - конвейер; 9 - кассета с ампулами.

Печь для отжига ампул с газовыми горелками (рис. 3.47) представляет собой тоннель, внутри которого движется транспортер с регулируемой скоростью. В начале и конце печи имеются столы загрузки и выгрузки ампул. Ампулы для отжига (примерно по 500 штук) загружаются в металлические контейнеры капиллярами вверх, ставятся на цепной конвейер и перемещаются в тоннеле.

Тоннель (печь) разделена на три камеры (нагрева, выдержки и охлаждения), в которых выдерживается температурный режим отжига, указанный выше. Газовые горелки установлены на верхнем своде печи и под полом из чугунных плит. Зажигание горелок осуществляется электронным способом. Температура контролируется с помощью термодатчиков. Электрическая схема печи содержит ряд блокировок, обеспечивающих безопасность эксплуатации.

Газовые печи для отжига Мариупольского завода марки 398-Р-К и 418Р-К имеет производительность 24000 – 28800 ампул в час

Электрическая печь представляет собой трубу, с внешней стороны которой расположены электрические нагреватели таким образом, чтобы в средней части печи была зона наивысшей температуры, в которой остаточные напряжения должны сниматься достаточно быстро. Однако температура этой зоны не должна превышать температуру деформации.

В начале и конце печи нагревателей ставятся меньше, чем в центре. Печь закрывается изолирующим материалом. Ампулы, подлежащие отжигу, помещаются в металлические контейнеры и движутся по металлическому транспортеру. С одной стороны непрерывно загружаются, а с другой стороны печи - разгружаются.

После отжига ампулы набираются в кассеты для последующей мойки. Для того чтобы механизировать процесс заполнения кассет ампулами, П.И. Резепиным сконструирован автомат, схема которого приведена на рис. 3.48.

Автомат помещает в кассету мелкоемкие ампулы по 1 и 2 мл следующим образом. В верхней части автомата расположен подвижный бункер (питатель), в котором находятся ампулы, подлежащие набору в кассету. Ниже бункера укреплена поворотная линейка с ячейками для ампул. Число ячеек соответствует наибольшему количеству отверстий в диаметральном ряду диска, зафиксированном на подвижном столике автомата.

В процессе работы автомата по заданной программе специальные шторки перекрывают справа и слева одновременно требуемое количество ячеек линейки. Тем самым определяется нужное количество ампул для соответствующего ряда отверстий в кассете. При перемещении бункера вдоль линейки ампулы заполняют ячейки, затем, линейка, поворачиваясь,

переносит ампулы к кассете капиллярами вниз, ампулы сбрасываются в отверстия кассеты. Линейка возвращается в исходное положение. Столик перемещается на один ряд и цикл повторяется сначала.

После заполнения всех рядов кассету снимают и ставят на ее место пустую.

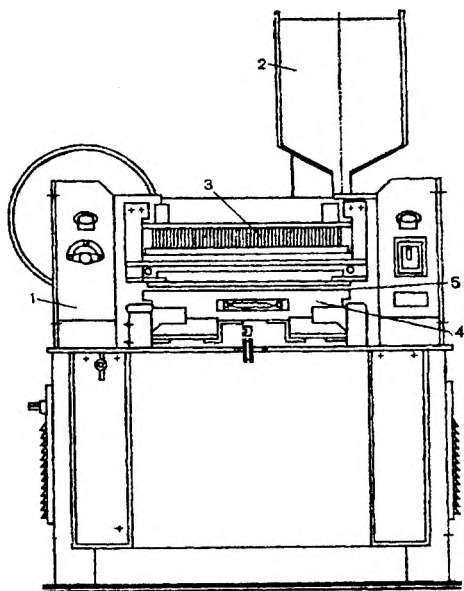


Рис. 3.48. Полуавтомат для набора ампул в кассеты.

1—станина автомата; 2—подвижный бункер; 3—поворотная линейка ячейками для ампул; 4 — подвижный столик; 5 — кассета для ампул.

Кассеты, заполненные ампулами, передаются на мойку, сушку и наполнение.

МОЙКА АМПУЛ

Источником загрязнения растворов механическими примесями могут быть: окружающая среда, человек, оборудование, тара, лекарственные и вспомогательные вещества. В качестве механических загрязнений могут быть частицы металла, резины, древесины, пластмасс, а также микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности – пирогены. Основным видом загрязнений является стекольная пыль, остатки стекла, составляющие до 80% всех механических включений. Частицы стекла появляются при производстве ампул, вскрытии ампул (при отрезке капилляров) и закрепляются на внутренней стенке ампул при отжиге ампул. Эти частицы затем могут перейти в раствор при дальнейших технологических операциях, а также во время хранения.

При внутривенном введении частицы размером более 7 мкм задерживаются в легких, более мелкие частицы попадают в печень и селезенку. Частицы размером менее 1 мкм могут через стенку капилляра покинуть систему кровообращения.

Мойка ампул – это одна из наиболее ответственных стадий ампульного производства

Вначале осуществляют наружную мойку ампул душированием горячей водой с температурой 50-60 °С в аппарате АП-2М2 (рис. 3.49).

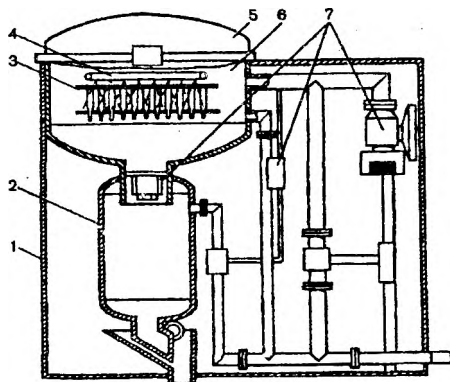


Рис. 3.49. Схема аппарата АП-2М2 для наружной мойки ампул.

1 – корпус; 2 – промежуточная емкость; 3 – кассета с ампулами; 4 – душирующее устройство; 5 – крышка; 6 – рабочая емкость; 7 – система клапанов.

Кассеты с ампулами ставят на подставку в ванну полуавтомата АП-2М2. Под действием струй воды кассета приводится во вращательное движение и ампулы равномерно обмываются снаружи.

Существуют два метода внутренней мойки ампул.

Первый метод мойки ампул называется шприцевым методом. Шприцевой метод мойки ампул является достаточно высококачественным, однако – недостаточно производительным.

В небольших производствах применяется шприцевой аппарат Кутателадзе или аппарат Cozzoli Company.

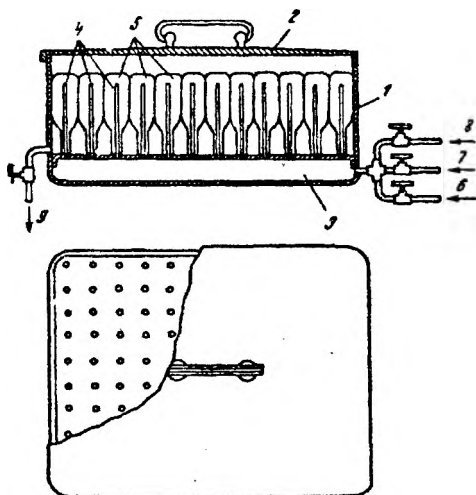


Рис. 3.50. Шприцевой аппарат Кутателадзе для мойки ампул.

1 – корпус; 2 – крышка; 3 – пространство; 4 – капилляры; 5 – ампулы; 6, 7, 8, 9 – вентили.

В аппарате имеются полые иглы, на которые надеваются ампулы доньшком кверху. Затем через полые иглы подается внутрь ампул под давлением горячая вода, затем очищенная вода, а затем пар или профильтрованный воздух. Сильная струя воды при таком методе очень чисто вымывает ампулы, особенно доньшко последней.

В больших производствах применяется карусельный автомат для шприцевой мойки ампул. Этот автомат предназначен также для заполнения ампул раствором лекарственных веществ. Конструкция такого автомата, следующая: по кругу движутся ампулы, против каждой ампулы расположены две иглы. Первая предназначена для мытья ампул и входит в стелек ампулы первой. Через этот шприц подается очищенная вода. Сильная струя жидкости выносит из ампулы все попавшие туда загрязнения. После того, как ампулы промыты водой, шприц несколько отступает назад и из иглы в ампулу начинает дуть сжатый профильтрованный воздух, вытесняя из нее оставшуюся промывную воду. Выполнив работу, шприц выходит из ампулы, двигаясь по копиру. В данном автомате на рабочем столе по периферии расположено 240 ампул и соответственно в два раза больше

шприцев, один из которых предназначен для мойки, а второй – для заполнения. Производительность такого аппарата 100 тыс. ампул в смену.

Второй метод мойки ампул – вакуумный – более производителен, нежели шприцевой и широко применяется у нас для мойки в заводских условиях. Он основан на попеременном создании в ампулах, погруженных капиллярами в моющую воду, вакуума с последующим его гашением атмосферным воздухом, вследствие чего осуществляется интенсивное промывание стенок ампул.

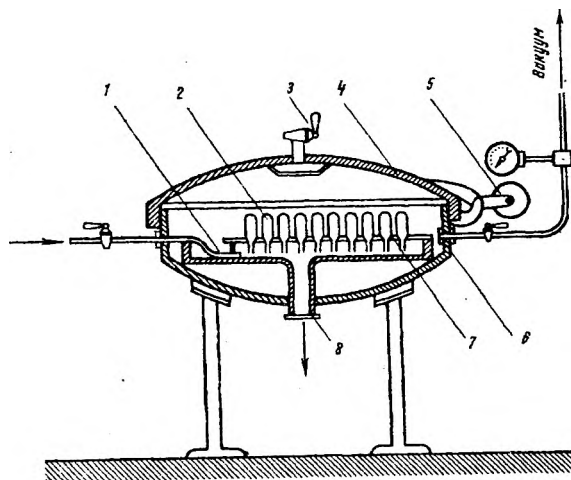


Рис. 3.51. Схема вакуум-аппарата для мойки ампул.

1 – кювета; 2 – ампулы; 3 – воздушный кран; 4 – крышка вакуум-моечного аппарата; 5 – противовес; 6 – корпус вакуум-моечного аппарата; 7 – кассета; 8 – сливной патрубок.

Вакуумный метод делится на 3 группы, в зависимости от типов применяемых аппаратов:

а) до 50-х годов XX века применялась вакуумная мойка в аппаратах, в которых кассеты с ампулами заполняют водой в одном аппарате, а отсос производят в другом;

б) в начале 50-х годов XX века Е.И. Костиной и Б.П. Костыревым предложена мойка в аппаратах, основанных на удалении механических загрязнений с внутренней поверхности ампул за счет турбулентного движения моющей воды в ампулах, создаваемого резким снижением вакуума до атмосферного давления.

Однако управление в первом и втором случае оставалось ручным;

в) в конце 50-х годов XX века М.А. Селецким создан полуавтомат с системой автоматического управления, реализованный с помощью командного электропневматического прибора и пневмомембранных клапанов. Эксплуатация таких аппаратов показала, что система управления по времени не

гарантирует соблюдение оптимальных технологических параметров. Поэтому была создана новая система автоматического управления процессом мойки ампул по заданным параметрам.

Работа на вакуум – моечном аппарате (рис. 3.51) осуществляется следующим образом. Кассета с ампулами капиллярами вниз устанавливается в емкость и аппарат запускается в работу. Рабочая емкость вакуумируется до заданного значения, после чего в нее подается моющая вода. При достижении заданного уровня воды рабочая емкость вновь вакуумируется и при более глубоком разрежении она мгновенно соединяется с атмосферой. Происходит турбулентное шприцевание ампул водой. Затем вода из рабочей емкости и ампул удаляется за счет создания более глубокого вакуума путем соединения сборника отработанной воды с линией вакуума и рабочей емкостью аппарата. После этого осуществляется гашение вакуума в рабочей емкости стерильным воздухом до первоначального значения разрежения.

Цикл очистки повторяется 5 раз водопроводной или обессоленной водой с температурой 60 °С и 1-2 раза очищенной водой комнатной температуры. По окончании мойки вакуум гасится стерильным воздухом до атмосферного давления.

Величина вакуума для герметизации аппарата и удаления из ампул воздуха составляет 350 мм рт. ст. Вакуум перед наполнением ампул водой составляет 550-600 мм рт. ст. При удалении воды вакуум составляет 600-650 мм рт. ст. После удаления грязной воды вакуум гасится до 350 мм рт. ст. и цикл мойки повторяется.

Многолетний опыт работы химико-фармацевтических заводов показывает, что нередко ампулы, получаемые из стеколзаводов, не отмываются даже при 15-20 кратной промывке в вакууммоечных аппаратах. Частицы стекла обладают значительной адгезией к стенкам ампулы, поэтому плохо вымываются.

Для повышения качества мойки ампул предложен способ удаления механических загрязнений из ампул, основанный на использовании закона Стокса. Он носит название вибрационного способа очистки. Способ основан на придании колебательных движений ампулам с водой или раствором в установке с частотой 50 Гц и амплитудой 1 см.

$$\text{По закону Стокса: } W = \frac{d^2(\rho_r - \rho_\pi)g}{18\mu} \quad (3.9),$$

вычисленная скорость оседания частиц диаметром от 30 до 100 мкм равна 2-5 мин при использовании вибрации. Колебания препятствуют задержанию частичек на стенках и плечиках ампул и способствуют более эффективному отслаиванию от стенок ампулы. Этот метод может использоваться как на стадии мойки, так и наполнения ампул.

В Харьковском НИХФИ была предложена дополнительная операция для очистки ампул. Ампулы в кассетах поступают в моечное отделение и сначала проходят общепринятую четырехкратную промывку в вакуум – моечном аппарате. Затем ампулы при максимальном разряжении наполняют фильтрованной очищенной водой и загружают капиллярами вниз в шкаф для термической обработки, где поддерживается температура 300-450 °С. Ампулы находятся там до полного удаления воды. После этого шкаф выключают, открывают и кассеты с ампулами помещают в расположенный рядом сушильный шкаф, где подается горячий профильтрованный воздух. Сущность метода состоит в том, что когда ампулы с водой помещают в шкаф, тепловой поток передается содержимому ампулы. Вода закипает, усиливается турбулентное движение, которое отслаивает механические частицы. Вместе с водой эти частицы удаляются из ампул, за счет создавшегося в них избыточного давления пара над жидкостью. Время удаления воды из 1 мл ампул составляет 3-8 мин, что вполне приемлемо для производства.

Идея дополнительной очистки ампул вышеописанной операцией использована для разработки Ф.А. Коневым нового метода вакуумной мойки ампул, который носит название пароконденсационный. Он применяется и для заполнения ампул растворами. Этот метод, в отличие от предыдущих, полностью исключает возможность попадания механических частиц.

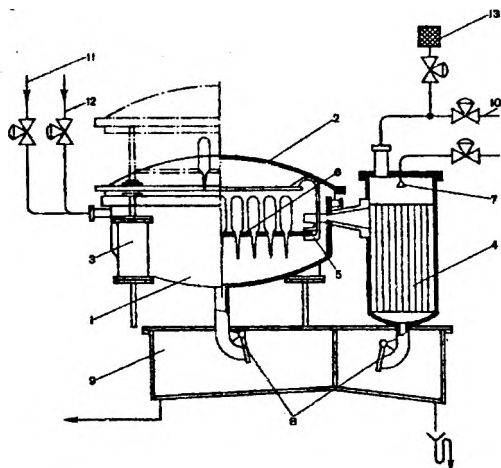


Рис. 3.52. Устройство аппарата модели АП-30 для пароконденсационной мойки ампул.

1 - емкость аппарата; 2 - крышка; 3 - пневмоцилиндр подъема и опускания крышки; 4 - холодильник; 5 - держатель кассеты; 6 - кассета с ампулами; 7 - распылитель для подачи холодной воды в холодильник; 8 -

клапаны на сливных патрубках; 9 - сборник; 10 - трубопровод подачи пара; 11 - трубопровод подачи обессоленной воды; 12 - трубопровод подачи дистиллированной воды; 13 - фильтр на воздушной подушке.

Сущность пароконденсационного метода мойки ампул состоит в том, что воздух в ампуле заменяется паром, далее капилляр ампулы погружается в горячую воду, пулька охлаждается, пар конденсируется и последняя полностью заполняется жидкостью. Затем создают вакуум, вода закипает в ампуле, и выходит из ампулы под давлением пара. Во время выхода воды из ампул последние можно подвергать вибрации с целью максимального удаления из них механических частиц.

Аппарат АП-30 (рис. 3.52) для пароконденсационной мойки ампул работает следующим образом: через холодильник и аппарат пропускают пар, избыток которого через сливные спуски уходит в сборник. После заполнения паром в холодильник подают холодную воду, пар конденсируется. Создается вакуум, который частично высасывает воздух из ампул. Эта операция повторяется несколько раз, до тех пор, пока из ампул не будет удален весь воздух. В аппарат подают воду не ниже 80 °С, которая бурно заполняет ампулы при последующей подаче пара. Затем подают в холодильник холодную воду, пар конденсируется, создается вакуум, при котором вскипает вода внутри ампулы и выбрасывается наружу. После повторения циклов, достаточных для очистки ампул, крышка аппарата поднимается и кассета извлекается из аппарата.

Последние циклы подачи пара и холодной воды проводят без заполнения аппарата водой. Этим достигают высасывания всей воды из ампул и одновременно происходит их сушка и стерилизация.

Для повышения эффективности мойки ампул используют ультразвук. Оптимальный диапазон частот ультразвука 18-44 кГц. Нижний диапазон (18-22 кГц) используется для удаления прочно связанных загрязнений, верхний диапазон (40-44 кГц) – для очистки слабо связанных с очищаемой поверхностью загрязнений. При обработке кассеты с ампулами оптимальной температурой является 30-60 °С. При более высокой температуре эффективность применения ультразвука резко снижается. Как показал опыт работы автоматических линий АП-25М, совместное применение пароконденсационной и ультразвуковой мойки в одном аппарате малоэффективно. В одном аппарате целесообразно совместить ультразвуковую, под повышенным давлением, очистку ампул с турбовакуумной. На этом принципе построена автоматическая линия для мойки ампул типа 3146-00-00.

Широко применяются ультразвуковые моечные машины фирмы Strunck, сочетающие шприцевую мойку под давлением с ультразвуковой обработкой. Машины RUR D03/05, RUR D04/07, RUR D12 предназначены для мойки ампул и флаконов различной вместимости. Мощность ультразвукового генератора 0,3 квт, производительность 3500-15000 ампул/ч. RUR H01 после ультразвуковой мойки осуществляет силиконирова-

ние ампул и флаконов. В этих аппаратах ампулы обращены к излучателю боковой поверхностью.

Фирма Corning США выпускает линию АРМ 15М/180, также сочетающую шприцевую мойку с ультразвуковой. Производительность 108 тыс. ампул/час, объемом 1-5 мл. Цикл мойки состоит из 5 отдельных промывок обессоленной водой температурой 80-85 °С, 3 из которых проходят в ультразвуковой ванне. Во время мойки ампулы находятся на иглах вращающегося барабана. Пустые ампулы стерилизуются, после охлаждения они наполняются стерильным раствором, в процессе наполнения возможно использование инертного газа. Линия состоит из ампул-формирующей машины и четырех машин для обработки ампул вплоть до упаковки.

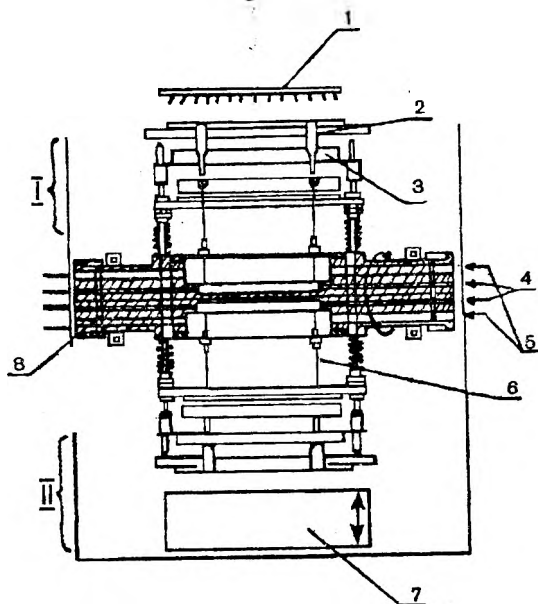


Рис. 3.53. Машина для очистки ампул типа SAN-1.

1 — душирование водой; 2 — ампулы; 3 — кассета; 4 — сжатый воздух; 5 — очищенная вода; 6 — иглы для шприцевания; 7 — ультразвуковой излучатель; 8 — поворотный барабан.

Японская фирма Tатібала выпускает машины серии SAN-1 (рис. 3.53), сочетающие ультразвуковое воздействие со шприцевой мойкой струей воды под давлением ампул (1-20 мл), флаконов (2-100 мл), емкостей для глазных капель производительностью от 6500 до 45000 шт/ч в зависимости от объема. В этих машинах применена вращающаяся система, при которой кассеты с ампулами и набор игл для впрыскивания совершают полный оборот. В верхнем положении происходит обработка ампул струей

воды под давлением (зона 1), в нижнем – обработка с помощью ультразвукового преобразователя (зона 2).

После ультразвуковой мойки предусмотрена мойка обессоленной водой с подпором стерильного воздуха. Весь процесс мойки ампул, за исключением загрузки и выгрузки кассет, автоматизирован.

В аппаратах для ультразвуковой мойки может быть различное количество магнитострикционных или пьезокварцевых излучателей, а также способов ориентации кассеты относительно излучателей.

Ампулы, вымытые тем или другим методом, часто подвергают сушке.

Для этого используют сушильные шкафы различной конструкции, в которые подается сухой воздух с температурой 120-130 °С. Сушат 15-20 минут или стерилизуют при температуре 160-170 °С в течение 1 часа.

Сушка ампул необходима в тех случаях, когда ампулы предназначены для заполнения растворами, приготовленными на неводных растворителях, например, масляными растворами.

В тех случаях, когда ампулы будут использованы в течение нескольких минут или часов, то их можно и не сушить. В этом случае надо только учитывать тот объем воды, который остается в ампулах после мойки и соответственно готовить более концентрированный исходный раствор.

Приготовление растворов или жидкостей для ампулирования

Растворители для инъекционных лекарств по ГФ XI делят на 3 вида:

- 1) водные;
- 2) неводные;
- 3) смешанные или комплексные.

Основная масса растворов для инъекций являются водными растворами.

В качестве растворителя применяется вода для инъекций. Вода для инъекций – это такая очищенная вода, которая не содержит пирогенных веществ. Хранится она не более 24 часов в асептических условиях.

Пирогенные вещества – пирогены (от греч. пур – огонь, жар, гепан-производить) – вещества бактериального происхождения, вызывающие у теплокровных животных и человека повышение температуры тела, лихорадку, изменения в картине крови, увеличение проницаемости сосудов, падение артериального давления, цианоз, рвоту, понос.

Термин "пирогены" был впервые введен Бердон-Сандерсоном в 1875 г. для обозначения веществ, выделенных из гнивающего мяса и вызывающих лихорадку у животных. С 1953 г. термин "пирогенные вещества" узаконен международным симпозиумом.

По химическому строению пирогенные вещества – безбелковые вещества с большой молекулярной массой, липополисахаридной природы.

Липополисахаридный комплекс может быть разложен на 3 основные части: так называемый "липоид А" (токсичная часть), иммуноспецифическая полисахаридная цепь, характерная для каждого вида микробов, и общий полисахарид.

Липоид А – это дисахарид глюкозамин, в котором амидными и эфирными связями присоединены кислоты: лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, L-аспарагиновая, L-глутаминовая, гексозамин, этаноламин, фосфорная кислота и некрозамин.

Полисахарид без липоида А состоит из аминсахаров, метилгексозы, аланина.

Пирогенные вещества иногда находят применение в медицинской практике в виде препарата пирогенал и других при лечении вялых параличей, спастических параличей, сифилитического поражения ЦНС, полимиелитов, энцефалита и др. Кроме пирогенных веществ, к бактериальным пирогенам относят также погибшие микробные клетки и продукты их распада.

Пирогенные вещества синтезируются в мембране грамотрицательными бактериями и располагаются на поверхности клеток, отсюда попадают в окружающую среду. Пирогенные вещества – ВМС, с М.м. до 10^6 Дальтон.

Пирогенные вещества определяют в бактериологических лабораториях на кроликах по методике, приведенной в ГФ XI. Сущность ее состоит в том, что кроликам определенной массы вводят исследуемый раствор в ушную вену и измеряют температуру тела до начала опыта и после введения через каждый час (3-5 раз). При повышении температуры у трех кроликов в сумме не более $1,4^{\circ}\text{C}$ свидетельствует об отсутствии в воде или растворе пирогенных веществ. Если же температура в сумме повысилась на $1,5-2,2^{\circ}\text{C}$, то опыт повторяют на 5 кроликах. Сумма повышения температур у 8 кроликов не должна превышать $3,7^{\circ}\text{C}$.

Все инъекционные растворы не должны содержать пирогенных веществ. Однако ГФ XI требует, чтобы проверялись на апиrogenность все растворы с объемом одноразовой дозы более 10 мл или в меньшей дозе по требованию ФС.

Получение воды, не содержащей пирогенных веществ, достигается путем двойной перегонки, с добавкой при вторичной перегонке к воде перманганата калия, который и окисляет пирогенные вещества. В ГФ VIII был описан прибор для получения бидистиллированной воды, в ГФ IX, X и XI нет указаний на то, как получать воду для инъекций.

Для получения воды для инъекций применяют различные аппараты, например, стеклянный, изготовленный из химически и термически устойчивого стекла "пирекс", металлический бидистиллятор БД-1 и др. Они работают на принципе двойной перегонки. Выпускается оригинальный аппарат АА-1 для получения апиrogenной воды, которая по своим качествам

не уступает бидистиллированной воде. Апирогенная вода в этом аппарате получается не за счет двойной перегонки, а путем тщательной сепарации пара на пути прохождения его из камеры в конденсатор. Вода, полученная в результате конденсации очищенного пара, не содержит в себе восстанавливающих веществ, аммиака, сульфатов и др. примесей. Основные узлы и детали изготовлены из нержавеющей стали. Производительность 10 литров в час.

Фармакопея США, в отличие от Европейской фармакопеи, разрешает получать воду для инъекций как методом дистилляции, так и методом обратного осмоса. Сверхчистая вода получается посредством комбинации ионнообменного и мембранного процессов. Сначала воду пропускают через катиониты, затем аниониты или сразу через деионизаторы, содержащие смесь катионо- и анионо-обменных смол. Возможно загрязнение воды "натриевым слипом" при неполной замене катионов на ионы водорода.

Дистилляторы Finn-Aqua (Финляндия) предназначены для перегонки воды, прошедшей ионообменную очистку (рис. 3.54).

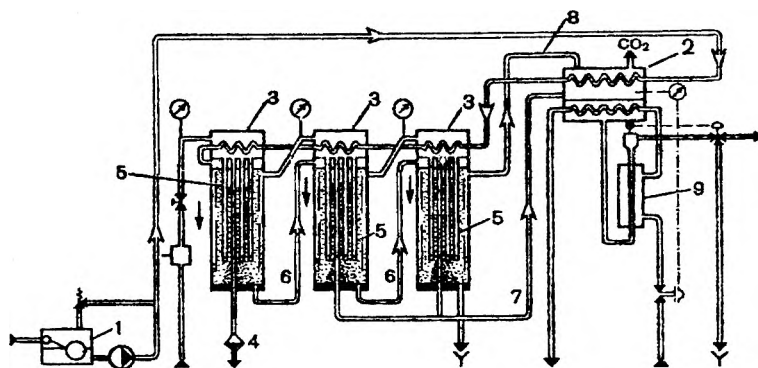


Рис. 3.54. Принцип работы аквадистиллятора "Финн-аква".

1 – регулятор давления; 2 – конденсатор - холодильник; 3 – камера предварительного нагрева I, II и III корпусов; 4 – линия технического конденсата; 5 – зона испарения; 6,7,8 – труба; 9 – теплообменник.

Работа дистилляционных колонн (от 3 до 6 или от 5 до 7) Finn-Aqua основана на двух принципах: мгновенном испарении подаваемой воды и механическом центробежном отделении пирогенных веществ и механических включений. Пар, поступающий в колонну, имеет большую скорость и подается в узкий круговой канал, где ему сообщается вращательное движение. Достигается перегрузка 500 г. Под действием центробежных сил частицы включений движутся к периферии кругового канала и собираются в рубашке. Очищенный пар приходит на верх колонки. Дистилляционные колонки соединяются последовательно. При этом первая колонка нагрева-

ется внешним источником энергии. Вторичный пар первой колонки греет воду во второй и т. д. Вода поступает в установку при температуре 150 °С.

Кроме многоступенчатых аквадистилляторов экономичным в расходовании тепловой энергии на перегонку является термокомпрессионный дистиллятор (рис. 3.55)

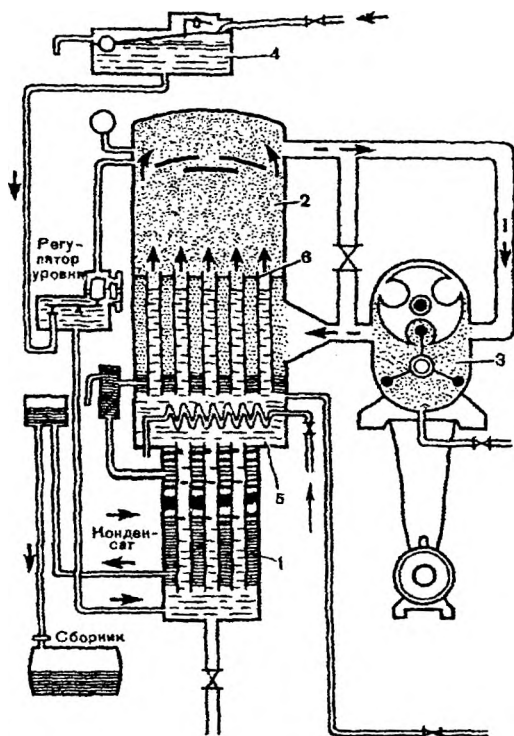


Рис. 3.55. Принцип работы термокомпрессионного аквадистиллятора.

1 — конденсатор - холодильник; 2 - паровое пространство; 3 — компрессор; 4 - регулятор давления; 5 — камера предварительного нагревания; 6 - трубка испарителя.

Деминерализованная холодная вода подается через регулятор давления (4) и уровня воды в холодильнике (1). После частичного нагрева в холодильнике и камере (5), вода поступает в трубки (6), в которых она нагревается до кипения. Образующийся пар для капельного уноса сжижается компрессором (3) и подается в межтрубное пространство испарителя и нагревает воду в трубах до кипения. образовавшийся конденсат собирается в

сборнике. При сжатии компрессором вторичный пар нагревается до температуры 120 °С, что обеспечивает испарение воды в случае капельного уноса.

Возможно получение стерильной и апиrogenной воды методом ультрафильтрации или обратного осмоса.

Для отделения большинства микробов применяют фильтры с размером пор 0,2 мкм, для отделения больших вирусов нужны фильтры с размером пор 0,05-0,01 мкм, а для отделения небольших вирусов и макромолекул (пирогенных веществ) до 1-5 нм. Фильтры с размером пор до 0,45 мкм допустимы при фильтрации высоковязких и коллоидных растворов. В любом случае должна проводиться проверка надежности процесса и оборудования. В качестве модельного организма используется *Pseudomonas diminuta*. Одинаковые фильтры (мембраны, патроны) всегда используются одним и тем же способом. Целостность фильтра обязательно проверяется перед фильтрованием и после окончания фильтрования способом «прямого потока» или «точки пропускания» пузырьков». При фильтровании чистота помещений должна удовлетворять классу 100.

Для этого используют мембранные и асимметричные фильтры. В асимметричных фильтрах верхний слой представляет собой мелкопористую мембрану, находящуюся в губчатой системе. Вирусы и макромолекулы задерживаются в таких фильтрах на поверхности. Для предупреждения забивания фильтра применяют тангенциальные потоки фильтруемых растворов, при которых осаждающиеся частицы постоянно удаляются. Мембраны изготавливаются из триацетилцеллюлозы, полисульфона и др. веществ.

Фильтрующие установки имеют несколько типов модульных структур: пластинчатые (Sartocoon, фирмы Sartorius, ФРГ, Pellicon, фирмы Millipore, США), цилиндрические модули (Millipor), модули в виде капиллярных мембран (Berghof, ФРГ).

Все инъекционные растворы не должны содержать пирогенных веществ.

Известно, что часто ампулируются растворы веществ, быстро окисляющиеся под действием кислорода воздуха, находящегося в растворенном виде в воде для инъекций. Для того, чтобы исключить окислительное действие этого кислорода, возможны два противодействия. Первый способ известный – прибавление к раствору легко окисляющихся веществ и таким образом связывание кислорода, находящегося в растворенном состоянии в ампуле.

Имеется и другой путь предотвращения окислительного действия кислорода – это удаление его из воды для инъекций и насыщение воды инертным газом, углекислым газом или азотом.

Обычно в воде для инъекций и очищенной воде содержится 9-10 мг кислорода в 1 литре. Вообще растворимость газа в воде определяется законом Генри-Дальтона.

$$g = \alpha \frac{P}{P_0} \quad (3.10)$$

где P – парциальное давление газа;

P_0 – общее давление над жидкостью;

α – коэффициент абсорбции газа водой;

Из уравнения (3.10) следует, что растворимость газа будет равна 0, если парциальное давление P его будет равно 0. При кипении давление паров равно 1, а газа 0. На этом принципе основана работа термических дегазаторов в сочетании с вакуумом. В наиболее простом случае кипячение позволяет получить остаточное количество кислорода 1,4 мг в 1 л. Улетучивание не полное в связи с тем, что препятствует поверхностное натяжение воды.

В химико-фармацевтической промышленности обескислороживают воду путем барботирования инертного газа или вакуумирования. При вакуумировании разрежение над водой снимается азотом или CO_2 .

Разработан также метод обескислорожения воды при ее дистилляции или перегонке непосредственно.

Кроме воды для инъекций применяется и неводные растворители.

Растительные масла. Их применяют в том случае, когда лекарственное вещество не растворимо в воде или когда хотят продлить действие лекарственного вещества. Введенные под кожу растительные масла медленно всасываются и оказывают пролонгированное действие. Из растительных жиров могут применяться только те, которые нейтральны (кислотное число не более 2,5). В противном случае инъекции масляного раствора являются болезненными. Кроме того, растительные масла должны быть мало вязкими, чтобы легко проходить через узкий канал иглы. Они должны быть полностью очищены от балластных веществ, в частности, от белковых веществ, минеральных примесей и получают только холодным прессованием, что позволяет получить наиболее чистые масла. Масла для инъекций должны быть высшего качества, хорошо обезвожены и выморожены для частичного освобождения от стеариновой фракции. Вода вызывает омыление масла с образованием свободных жирных кислот. Для обезвоживания масло прогревается и перемешивается при 120°C – 2 часа в реакторе. Вода испаряется и удаляется вакуумированием. В качестве растительных масел для приготовления инъекционных растворов используется персиковое, оливковое и миндальное масло. Кроме них могут использоваться и другие масла удовлетворяющие перечисленным выше требованиям. К ним относятся абрикосовое, сливовое масла и масло земляного ореха.

Используют предварительно простерилизованные масла. Стерилизацию проводят нагреванием в сушильном шкафу при температуре 160-170 °С – 1 час или в автоклаве при 120 °С – 2 часа. Условия стерилизации более жесткие, чем воды или водных растворов. Это связано с тем, что в воде происходит коагуляция белков микроорганизмов при более низкой температуре. В масляном растворе или в масле вода отсутствует, коагуляции не происходит и нужно более длительное нагревание или более высокая температура, чтобы термически разрушить белок, т.е. пирогенетически его разрушить.

Этиловый спирт. Как самостоятельный растворитель не используется. Применяют в смеси с водой только для внутривенных инъекций. Например, в противошоковых жидкостях, в растворах чистых гликозидов конваллотоксина, цимарина, нериолина и др. Спирт должен быть хорошо ректифицирован, очищен от альдегидов и кетонов, т.е. от сивушных масел.

Для уменьшения вязкости масел добавляют этиловый эфир или этиленгликолевый эфир.

Растворимость некоторых веществ увеличивают добавлением соразвителей – бензилбензоата, бензилового спирта.

Синтетические и полусинтетические неводные растворители: этиловый, фенилэтиловый, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиоксиэтиленоксид, этилацетат, этилолеат и др. Эти вещества менее вязкие.

По рекомендации Международной фармакопеи этилолеат следует применять при растворении дезоксикортикостерона ацетата, менадиола, эстрадиола монобензоата, прогестерона и тестостерона пропионата. Этилолеат описан в фармакопее Англии, Франции. Этилолеат имеет большую растворяющую способность и постоянный химический состав. Менее вязок и быстрее всасывается. Стерилизуют при 150 °С – 1 час. Коэффициент теплового расширения 10 % при температуре 180 °С.

Бензилбензоат – сложный эфир бензилового спирта и бензойной кислоты. Оказывает депрессивное действие на работу сердца и органов дыхания. Применяется при лечении всех форм чесотки. Включен в ГФ XI, Британскую, США, Югославию и др. Бензилбензоат применяется для улучшения растворения гормональных препаратов, предупреждения кристаллизации.

Многоатомные спирты смешиваются с водой и не смешиваются с маслами. Действуют на нервную систему подобно спирту, но в 3 раза слабее. Пропиленгликоль – хороший растворитель для сульфаниламидов, барбитуратов, витаминов А и D, антибиотиков (тетрациклина, хлортетрациклина, окситетрациклина, хлорамфеникола), анестезина, прокаина, алкалоидов-оснований и многих других лекарственных средств. Чаще всего используют пропиленгликоль в смеси с водой 60 %. Стерилизуют пропиленгликоль при 140 °С – 3 часа.

Полиэтиленоксид и его эфиры – спены, твины и др. обладает анти-бактериальными свойствами, однако рекомендуют стерилизовать. ПЭО – хороший растворитель для веществ, особенно поддающихся гидролизу: барбитуратов, сульфаниламидов, стрептоцида, анестезина, производных сарколизина.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ. НАПОЛНЕНИЕ, ЗАПАЙКА

Все растворы, независимо от того, являются они водными или неводными, готовятся в массо-объемной концентрации. В заводских условиях пользоваться мерными сосудами практически невозможно, поэтому в реакторах или специальных котлах загружают компоненты по массе, однако с учетом того, чтобы при растворении получился раствор массо-объемной концентрации. Массо-объемный метод принят потому, что лекарство отмеривается шприцом в мл.

Например, для приготовления 100 л глюкозы берут 40 кг безводной глюкозы и 73,2 кг воды.

Для изготовления растворов используют реакторы из нержавеющей стали с мешалками, эмалированные, стеклянные с мешалками и лекарственные вещества сорта «для инъекций». При перемешивании растворяют лекарственные вещества и если необходимо соли для изотонирования, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты.

Приготовленные растворы не должны содержать механических примесей. Источниками загрязнений могут быть как примеси в лекарственных веществах так и пыль, попадающая в раствор из окружающей среды.

Очистка растворов от механических примесей проводится на фильтрах, конструкция которых бывает различна. Различают 4 вида качества фильтрации в зависимости от величины задерживаемых частиц: грубое — > 50 мкм, тонкое — > 5 мкм, микрофильтрация — > 0,02 мкм, обратный осмос — > 0,0001 мкм.

Фильтры подразделяются на поверхностные и глубинные.

Для глубинного фильтрования применяют зернистые материалы: диатомит (кремнеземные панцири микроскопических водорослей), перлит (стекловидная горная порода), активированный уголь, стеклянные фильтры, пластины, патроны, волокнистые материалы (шелк, вата, хлопок, лавсан, капрон, ФПП-15-30, бумага).

1. Фильтры-грибки (рис. 3.55) Применяются для фильтрования больших объемов жидкости. Они работают под вакуумом. Грибок представляет собой перфорированную воронку, на которую намотан фильтрующий материал (два слоя бязи, слой ваты, слой бейтинга, шелковое, капроновое полотно) и т.д.

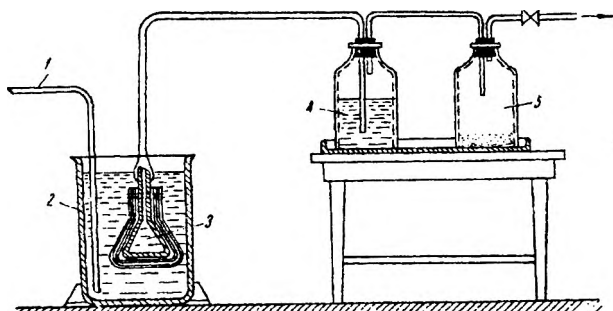


Рис. 3.56. Схема фильтрования растворов при помощи фильтра-грибка.

1 — трубопровод; 2 — бак; 3 — грибок; 4 — бутылка; 5 — ловушка; 6 — вакуум-линия.

2. Фильтр ХНИХФИ (3.57) находит широкое применение при фильтровании инъекционных растворов.

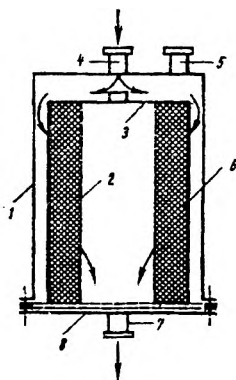


Рис. 3.57. Схема фильтра ХНИХФИ для фильтрации.

1 — корпус; 2 — перфорированная труба; 3 — ограничитель; 4 — патрубок; 5 — патрубок; 6 — фильтрующий слой; 7 — патрубок.

Он изготавливается чаще всего из нержавеющей стали. Состоит из корпуса и перфорированной катушки, расположенной внутри корпуса. На перфорированную катушку наматывается фильтрующий материал — марля или ткань ФПП-15-30. Фильтрация жидкости производится через верхний патрубок в корпус, затем через фильтрующую перегородку и отверстия катушки — в приемник. Отличается высокой производительностью — до 350 л/час и удобством в работе.

При фильтровании через фильтр ХНИХФИ качество (чистота) растворов резко снижается при перепадах давления, то есть при гидравлических ударах жидкости на фильтрующую поверхность. Чтобы этого

избежать, фильтр ХНИХФИ встраивается в установку для фильтрования (рис.3.58)

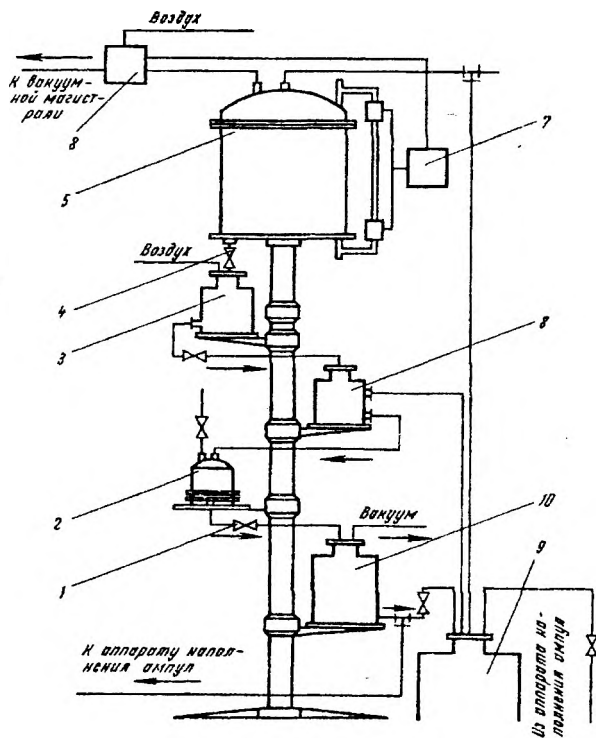


Рис. 3.58. Схема установки для фильтрации жидкостей через фильтр ХНИХФИ.

1 – клапан; 2 – фильтр; 3 – промежуточная емкость; 4 – обратный клапан; 5 – напорный бак; 6 – трехходовый клапан; 7 – автоматический регулятор; 8 - емкость постоянного уровня; 9 – подлежащая фильтрации жидкость из емкости; 10 – сборник.

Постоянство давления жидкости на фильтрующую перегородку обеспечивается емкостями 5,3,8.

3. Керамические фильтры. Керамика – это материал, изготовляемый специальной обработкой глиняного сырья, с различными композициями природных минералов, оксидов металлов и т.д.

4. Металлокерамические фильтры. Металлокерамика – это пористое тело, полученное прессованием и затем спеканием металлов с карбидами, силицидами и другими неметаллами. Металлокерамические фильтры – это фильтры, в которых фильтрующая перегородка сделана

из металлокерамики. Они отличаются большой прочностью и простотой, экономичностью изготовления, сравнительно простой регенерацией. Металлокерамические фильтры задерживают частицы размером 15-20 мкм и более.

5. Металлические фильтры. Их изготавливают из нержавеющей стали или серебра с размерами пор от 10 до 0,2 мкм.

6. Мембранные фильтры. При фильтровании в некоторых случаях происходит одновременно и стерилизация. Для этого применяются специальные мембранные фильтры.

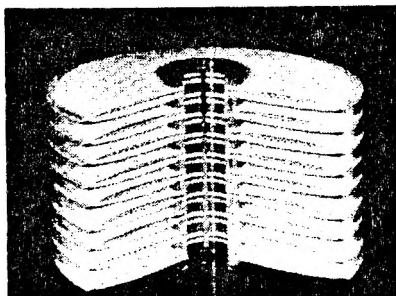


Рис. 3.59. Вид глубинного патронного фильтра в разрезе.

На рис. 3.59 и 3.60 изображены патронные глубинные фильтры (cartridge – патрон).

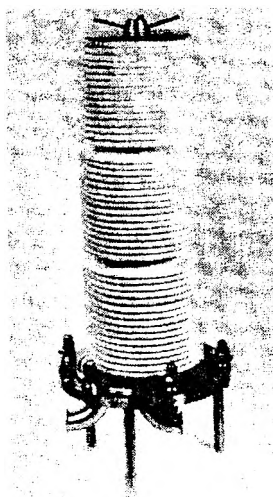


Рис. 3.60. Патронный фильтр (картридж) в собранном виде.

Мембранные фильтры применяются для очистки растворов и стерилизации в течение последних десятилетий. Выпускаются фирмами: "Владипор" (Россия), "Миллипор" (США), "Сартorius" (ФРГ) и "Гельман" (США). Для их получения используют следующие полимеры: полипропилен – для очистки кислых, щелочных и неводных растворов при температуре менее 80°C; поливинилхлорид – для кислых, щелочных и спиртовых растворов с $t < 60^\circ\text{C}$; политетрафторэтилен (тефлон) – для щелочных и неводных сред; полиэтилентерефталат – для слабощелочных и неводных сред; поликарбонат – для кислых и слабощелочных сред; полиамид (капрон) – для слабокислых, сильнощелочных и неводных сред; полиуретан – для кислых и щелочных сред; сополимер акрилонитрила с винилхлоридом – для сильнокислых и сильнощелочных сред при комнатной температуре. В каждом отдельном случае нужно изучать химическую совместимость полимера с раствором.

Получают мембранные фильтры различными путями. Микроволокна, нити или порошки полимеров подвергают спеканию, прессованию или сплавлению. Кроме того существует метод облучения непористых полимерных пленок ионами тяжелых элементов (аргон, ксенон) с последующим химическим травлением облученных пленок с образованием каналов вдоль треков ионов. Однако наиболее часто мембранные фильтры получают из растворов или расплавов ВМС, удаляя растворитель испарением, или осаждая ВМС, или применяя комбинацию этих способов.

Полимерные мембранные фильтры имеют ячеистую, сетчатую структуру, прямые каналы и волокнистую. Размер пор может быть различным – 5 мкм, 1 мкм, десятые доли микрометра. Растворы, предназначенные для мембранной стерилизации должны быть профильтрованы и содержать не $> 0,1\%$ твердых частиц размером не > 40 мкм.

Фильтры перед работой стерилизуют.

Фильтры "Владипор" изготавливают из ацетата целлюлозы; МФА № 1 изготавливают из нитрата целлюлозы; МФА № 2 – из фторопласта (политетрафторэтилена), нейлона, полиамида.

Наименьший, встречающийся в природе, микроб *Pseudomonas diminuta* размером 0,27 мкм используют в качестве теста при определении целостности фильтра и размера пор. Фильтруют суспензию микроба и определяют наличие этого микроба в фильтрате.

Применение адсорбентов. В некоторых случаях растворы лекарственных веществ вследствие наличия посторонних примесей приобретают окраску. Например, глюкоза, новокаин дают не прозрачный бесцветный раствор, а раствор с желтоватым оттенком. В таких случаях растворимые примеси удаляют из раствора при помощи адсорбции. В качестве адсорбентов используют белую глину, активированный уголь, окись алюминия, фильтровальную бумагу и т.д. Наиболее широко ис-

пользуется активированный уголь, 1 г которого имеет адсорбционную поверхность до 1000 м².

Как проводится адсорбция? Рассмотрим на примере изготовления раствора глюкозы. Предварительно активированный уголь подвергают очистке. Для этого 1 часть угля смешивают с 30 частями 5 % раствора соляной кислоты, нагревают до температуры 90-95 °С при перемешивании 30 минут и затем фильтруют через фарфоровый нутч-фильтр и уголь промывают (рН не < 3,5) до полного удаления ионов: Са, Рb, SO₄, PO₄, Fe и др.

Промывку угля производят следующим образом: отжатый на нутч-фильтре уголь переносят в эмалированную чашу и размещивают в горячей воде, затем снова отжимают на нутч-фильтре. Эту операцию проводят 3-4 раза. Затем уголь многократно промывают холодной водой, затем очищенной до отсутствия хлоридов и железа.

Указанная обработка снижает зольность угля и освобождает от следов железа и повышает обесцвечивающую способность угля.

Обработанный и промытый уголь высушивают до содержания влаги не более 5 %.

Активированный уголь адсорбирует из раствора глюкозы железо, красящие вещества, тяжелые металлы, пирогенные вещества и другие примеси.

Для полной адсорбции раствор кипятят 15 минут, фильтруют и к фильтрату прибавляют еще небольшое количество активированного угля, одновременно прибавляя соляную кислоту и хлорид натрия как стабилизатор.

Смесь вновь нагревают, анализируют и после фильтрации, удовлетворяющий всем требованиям, раствор подают в разливное отделение.

Следует иметь в виду, что активированный уголь может окислять некоторые вещества – аскорбиновую кислоту и т.д. В таких случаях его предварительно восстанавливают сернистым газом или другим восстановителем и промывают.

Активированный уголь применяется также для осветления растворов при их утилизации из треснувших после стерилизации ампул.

Наполнение ампул.

Вымытые и в случае необходимости высушенные простерилизованные ампулы наполняются профильтрованным раствором. Вследствие того, что часть раствора идет на смачивание стенок ампулы в ней помещается не номинальное количество раствора, а большее.

По ГФ XI для:

1 мл ампул	– 1,1 мл	невязких	и 1,15 мл	вязких веществ		
2 мл	– 2,15 мл	–	–	2,25 мл	–	–
3 мл	– 5,3 мл	–	–	5,5 мл	–	–

Существует два способа наполнения ампул растворами:

1. Вакуумный способ, включая пароконденсационный
2. Шприцевой способ.

Вакуумный осуществляется в аппаратах, аналогичных вакуумной мойке (рис. 3.61).

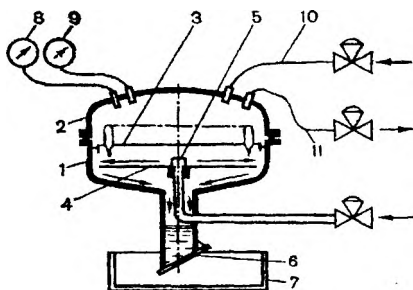


Рис. 3.61. Схема аппарата для наполнения ампул(модель АП-4М2).

1 - корпус аппарата; 2 - крышка; 3 - кассета с ампулами; 4 - ложное дно; 5 - патрубок подачи раствора; 6 - клапан нижнего спуска; 7 - бак для слива раствора из аппарата; 8 - контактный вакуумманометр (наполнение аппарата); 9 - контактный вакуумманометр (дозирование раствора при наполнении ампул); 10 - трубопровод подачи раствора; 11 - вакуумпровод.

Кассету с ампулами ставят в аппарат, создают вакуум до определенной меры, затем отключают вакуум и впускают через фильтр чистый, стерильный воздух, который вдавливает раствор внутрь ампул.

Пароконденсационный способ аналогичен вакуумному. В нем воздух заменяется водяным паром, который конденсируясь, создает вакуум в ампулах, снимаемый водяным паром, когда капилляры опущены в раствор лекарственного средства. Затем ампулы переворачивают и удаляют жидкость из капилляров двумя путями:

а) в этом же аппарате создают вакуум и раствор отсасывается из капилляра наружу;

б) в аппарат подают профильтрованный сжатый воздух под давлением. Жидкость из капилляра вдавливается внутрь ампул.

Вариант б) предпочтительнее, так как меньше раствора остается на стенках капилляра. Однако полностью удалить раствор из капилляров не всегда удается и при запайке органические вещества сгорают, образуя черные пятна. Чтобы этого не произошло, производят обмыв капилляров несколькими способами:

а) капилляры обрабатываются потоком пара, который конденсируется на стебельке и омывает капилляр;

б) смывание растворов с помощью пульверизатора. Стерильная вода подается под давлением через пульверизатор.

При вакуумном заполнении в кассетах из-за больших колебаний объема ампул, в части ампул количество раствора оказывается выше нормы, что приводит к неоправданным перерасходам медицинских препаратов ($\pm 15\%$ вместо $\pm 2\%$). Возникает также необходимость в дополнительных операциях (освобождение капилляра от жидкости, ополаскивание, с целью предотвращения образования при запайке пригаров.

2. Шприцевой метод. Этот метод лишен недостатков, которые имеет вакуумный, однако он несколько менее производителен. При шприцевом методе в ампулу вводится полая игла через которую подается нужный объем раствора. В простейшем случае это использование бюретки с тонким капилляром-иглой шприца. Для ускорения заполнения ампул в небольших производствах могут использоваться дозирующие приспособления, которые мало увеличивают производительность труда.

В настоящее время созданы аппараты для автоматического наполнения ампул шприцевым методом. Используются полуавтоматы линейного и карусельного типа. Обычно одновременно производится мойка и наполнение ампул шприцевым способом.

Запайка ампул. Наиболее ответственная операция в технологическом процессе. Осуществляется следующими способами.

Запайка при помощи пламени газовой горелки способом закатки при вакуумной технологии или оттяжки капилляра при шприцевой технологии ампулирования. На заводах производится как ручная, так и механизированная запайка на пламени газовой горелки. Ручная применяется тогда, когда нельзя запаять ампулы на автомате, т.е. в тех случаях, когда ампулы не стандартные, у которых короче капилляр.

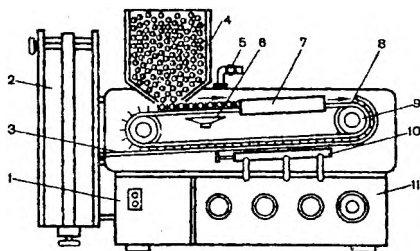


Рис. 3.62. Устройство полуавтомата АП 6М для запайки и укладки ампул. 1 - корпус; 2 - укладчик ампул в кассеты; 3 - направляющая; 4 - бункер; 5 - ороситель; 6 - ванна; 7 - щиток; 8 - транспортерная лента; 9 - шкивы; 10 - горелка; 11 - панель управления.

Для автоматической запайки используется автомат Резепина (АП-6М) и другие. Конструктивно они могут быть оформлены различно, од-

нако принцип работы один и тот же. Он состоит в том, что ампулы из бункера 4 попадают на ленту 8, натянутую на вращающиеся шкивы 9. С помощью транспортера и направляющей 3 ампулы приводятся во вращательно-поступательное движение и попадают в зону действия узкого пламени газовой горелки 10. Стекло на конце капилляра размягчается и ампула заплавляется. Производительность 12 тысяч ампул в час.

Далее по транспортеру запаянные ампулы собираются в бункер. При запайке часть ампул теряет герметичность, трескается при сбрасывании в подвешенные биксы и т.д. В таких ампулах безвозвратно теряется ценный раствор лекарственных веществ. Чтобы этого не произошло запаянные обычным методом ампулы с транспортерной ленты полуавтомата подают на барабан из нержавеющей стали, имеющий 24 гнезда и работающий синхронно с транспортерной лентой. По направляющему лотку барабан осуществляет набивку ампул в кассеты, изготовленные из нержавеющей стали. Раствор отсасывают вакуумированием.

Для запайки ампул способом закатки в среде инертного газа используют машину типа 432 (рис. 3.63).

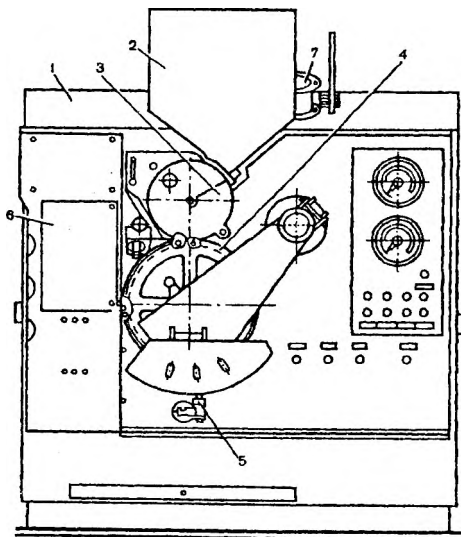


Рис. 3.63. Устройство машины для запайки ампул с инертной средой.

1 – станина; 2 – питатель для ампул; 3 – барабан для заполнения ампул инертным газом; 4 – ротор; 5 – горелка; 6 – кассета для сбора запаянных ампул; 7 – патрубков для отсоса продуктов горения.

Машина для запайки ампул в токе инертного газа имеет питатель незапаянных ампул. Под ним вращается барабан с ячейками для вакуу-

мирования ампул. Ячейки через золотник попеременно сообщаются то с вакуумной системой, то с системой подачи инертного газа. При этом воздух отсасывается и замещается инертным газом. Герметизация ячеек достигается с помощью гибкой ленты, отхватывающей барабан вакуумирования. Ниже барабана вращается ротор для запайки ампул. Горелка установлена в нижней части ротора. Заплавляет концы капилляра. Производительность 8-13 тысяч ампул в час.

Для запайки ампул способом оттяжки капилляров с предварительным наполнением их раствором применяется автомат модели 555. На рис 3.64 показан общий вид машины.

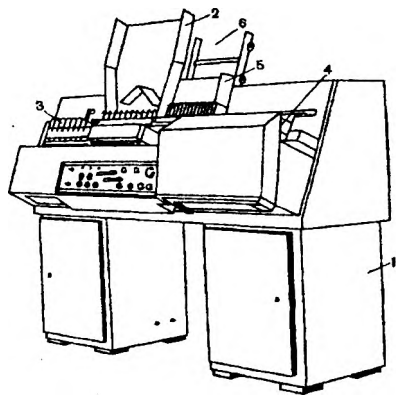


Рис. 3.64. Машина для наполнения и запайки ампул (модель 555, 556РК).

1 — станина; 2 — питатель для незапаянных ампул; 3 — кассеты с ампулами; 4 — узлы начолнения и запайки ампул; 5 — приемный питатель для сбора запаянных ампул; 6 — направляющие для установки сменной кассеты.

Ампулы из питателя 2 попадают в узел наполнения их раствором шприцевым методом мембранными дозаторами. Далее ампулы попадают под запайку с пневматической притяжкой капилляров и собираются в приемном питателе 5.

Разновидностью способа запайки газовой горелкой является так называемый кассетный способ. Наполненные ампулы помещают вертикально в ванну с водой таким образом, чтобы капилляры выступали над водой на 4-5 мм. Сверху по поверхности воды движется туда и обратно широкое пламя газовой горелки, которое размягчает стекло и заплавляет ампулы.

Недостатком запайки способом закатки является возможность загрязнения ампулы продуктами горения газа.

2. Способ запайки с помощью электрической горелки. Первый способ на газовой горелке, даже при механизации не обеспечивает создание стандартных, вполне воспроизводимых условий запайки и поэтому требует непрерывного наблюдения обслуживающего персонала.

Гораздо более благоприятные условия создаются при применении для запайки электрическим нагревателем сопротивления. Установка состоит из нихромового нагревателя, заключенного в теплоизолирующем корпусе. Ампулу вводят снизу, стебель ее захватывается и после размягчения оттягивается (запайка с оттяжкой). Диафрагмы из нержавеющей стали центрируют ампулу и экранируют ее содержимое от нагревателя. Для оплавки кончика ампулу помещают во вторую установку с коническим нагревательным элементом. Качество запайки хорошее. Пользуясь этой установкой, можно производить запайку ампул в вакууме, так как не требуется подводки газа и воздуха.

3. Третий способ. Запайка осуществляется с помощью пластмасс. Капилляры ампул опускают в емкость с жидкой пластмассой и тут же вынимают. Капельки пластмассы удерживаются на концах капилляров, затвердевают и герметически закупоривают ампулы. Пластмасса для укупорки должна обладать хорошей адгезией к стеклу и быть индифферентной к раствору. В настоящее время известно, что удовлетворительной адгезией обладает поливинилбутироль, однако, его химическая стойкость по отношению к растворам еще не установлена. Закупорка ампул пластмассой даст возможность забирать растворы из ампул в шприц без разрушения капилляров, тем самым исключить большой недостаток существующей техники введения раствора в организм больного заключающийся в том, что вместе с раствором вводят частицы стекла, которые попадают в ампулу во время вскрытия.

Контроль качества запайки осуществляется тремя методами.

1) Заполненную кассету ставят в вакуум-аппарат капиллярами книзу, а затем доньшками книзу и поочередно создают вакуум. Раствор из ампул, имеющих незапаянные капилляры, а также трещины в доньшке и пульке отсасывается. Его собирают, фильтруют и вновь используют для заполнения ампул.

2) Кассеты с ампулами помещают в 0,0005% раствор метиленового синего, создают давление 100 кПа и выдерживают 25 минут при комнатной температуре. Окрасившиеся в синий цвет ампулы, вернее растворы в ампулах, бракуют как негерметичные.

3) Ампулы помещают в высокочастотное 20-50 МГц электрическое поле. В герметичных ампулах в зависимости от давления наблюдается визуально фиолетовое или другого цвета свечение.

Технология ампулирования в среде инертного газа.

Устойчивость растворов легко окисляющихся веществ значительно повышается, если их ампулировать в среде инертного газа, например,

углекислоты, азота или аргона. Такое ампулирование позволяет удалить кислород, этот окислитель, разрушающий нестойкие вещества.

Существует два способа ампулирования растворов в инертной среде. Независимо от способа растворы готовят на воде, лишенной кислорода и насыщенной инертным газом.

1. Шприцевой метод.

С помощью шприцевых машин через иглу в ампулы подается инертный газ, затем обескислороженный раствор. Далее в ампулы, через вторые иглы вводится инертный газ, который вытесняет воздух из ампулы. После этого ампулы немедленно запаиваются. Время между заполнением и запайкой составляет несколько секунд, при этом содержание инертного газа в ампулах над раствором практически не снижается и составляет не менее 95% от свободного объема в ампуле.

2. Сущность вакуумного способа состоит в том, что кассету с ампулами помещают в вакуум-аппарат, где создается разрежение (остаточное давление 30-40 мм. рт. ст.), которое снимается углекислотой. Затем в вакуум-аппарат подается обескислороженный раствор, создается разрежение (остаточное давление 260-300 мм рт.ст.) при снятии которой углекислотой, ампулы наполняются раствором.

После этого вакуум-аппарат поворачивается на 180° относительно горизонтальной оси и раствор из капилляров вдавливаются в ампулы при избыточном давлении CO_2 в 2 атм. Ампулы помещают в бункер запаечного полуавтомата, откуда они подаются в зону горелок и запаиваются. Во время запайки ампул в бункере создается небольшой подпор углекислоты. Предложенная технология обеспечивает содержание углекислоты в ампулах над раствором в 95%. Такой способ ампулирования позволяет к легко окисляющимся веществам даже не добавлять антиоксидантов и они остаются устойчивыми в течение 1 года, например, раствор папаверина.

Однако этот метод, несмотря на высокую производительность, обладает одним недостатком, а именно: большим расходом инертного газа, составляющим при вакуум методе $0,1 \text{ м}^3$ на 1000 ампул емкостью 1 мл. И кроме того, метод многостадийный, что вызывает технические затруднения в его реализации.

Ф.А. Коневым предложен бескислородный метод ампулирования инъекционных растворов. В основу метода положено явление изменения растворимости газов в жидкостях при различной температуре, а также использование свойства водяного пара, являющегося также инертным газом. Сущность метода состоит в следующем. Раствор в незапаенных ампулах нагревается до кипения, при этом из раствора удаляется растворенный кислород и другие газы и образующийся пар вытесняет воздух из ампулы. В момент полного вытеснения воздуха из ампулы нагрев последних прекращается и ампулы запаиваются.

После запайки, в результате конденсации пара в ампулах образуется разряжение. Остаточное давление составляет 10-14 мм рт.ст., что соответствует 2 % воздуха к объему газового пространства в ампуле над раствором.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ. КОНТРОЛЬ ЧИСТОТЫ РАСТВОРОВ

В ГФ XI описано 4 способа стерилизации: 1) термическая (тепловая) стерилизация влажным жаром (паром) или сухим жаром (горячим воздухом), 2) химическая стерилизация, в частности окисью этилена или другого соответствующего стерилизующего вещества, 3) механическая – стерилизующая фильтрация с последующей фасовкой в асептических условиях и 4) радиационная. Более предпочтительным является термический способ стерилизации.

Ультрафиолетовое излучение для стерилизации лекарственных средств, как правило, не применяется.

Все способы стерилизации должны пройти валидацию. Биологические индикаторы рассматриваются как дополнительный метод контроля за процессами стерилизации.

Стерильная и не стерильная продукция должна быть четко дифференцирована и идентифицирована протоколами для каждого цикла стерилизации.

При стерилизации влажным жаром необходимо контролировать температуру и давление.

Технологический процесс стерилизации сухим жаром должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри стерилизационной камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания не стерильного воздуха. Стерилизация воздуха проводится стерилизующей фильтрацией путем пропускания его через фильтры HEPA.

Радиационная стерилизация используется, главным образом, для материалов и продукции, которые чувствительны к нагреванию. Контроль поглощенной дозы излучения осуществляется дозиметрами и протоколируется. Биологические индикаторы используются для дополнительного контроля. Цветовые индикаторы применяются для дифференциации облученной и необлученной продукции.

Для стерилизации газами используют окись этилена и другие фуиганты при оптимальной влажности и температуре в стерилизационной камере. Стерилизация контролируется биологическими индикаторами и протоколируется.

Стерилизующая фильтрация осуществляется через стерилизующие фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через какой-либо иной фильтр с аналогичной способностью к задерживанию микроорганизмов. Эти фильтры задерживают бактерии и плесневые грибы, но не все вирусы и микоплазмы. Поэтому, как правило, стерилизующую фильтрацию дополняют термической обработкой определенной степени. Целесообразно использовать двойной фильтр или дважды

фильтровать растворы. Запрещается использование фильтров, содержащих асбест. Целостность фильтра проверяется до и после фильтрации. Один и тот же фильтр можно применять в течение не более одного рабочего дня.

В настоящее время в заводских условиях наиболее широко используется для стерилизации автоклавирование. Для этого применяются специальные автоклавы, которые называются камеры Крупина (АП-7, АП-18).

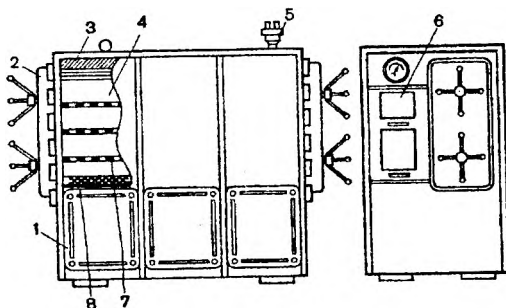


Рис. 3.65. Устройство парового стерилизатора АП-7.

1—корпус; 2 — крышка; 3—теплоизоляция; 4—стерилизационная камера; 5 — клапан предохранительный; 6 — пульт управления; 7 — полка; 8 — подача острого пара.

Это мощные автоклавы, которые имеют 2 открывающиеся крышки, причем корпус автоклава расположен в стене между двумя комнатами. С одной стороны автоклав загружается, а с другой выгружается. Это исключает возможность ошибочного попадания нестерильных ампул в стерильные.

Пар в автоклав подается из котельной. Сначала камера прогревается паром, проходящим через змеевик, а затем пар подается в автоклав. Камеры Крупина снабжены самопишущим манометрическим термометром, что обеспечивает надежный контроль стерилизации. Автоклавы таких размеров являются взрывоопасными и поэтому должны находиться под наблюдением Котлонадзора. На них должны быть исправные предохранительные клапаны, исключающие возможность повышения давления выше допустимого предела.

Контроль стерилизации обеспечивается 4 максимальными термометрами, помещенными в различных углах автоклава или фасованными образцами кислоты бензойной с температурой плавления 122-124 °С.

Перед открытием автоклава после стерилизации, необходимо постепенно уравновесить внутреннее давление с внешним. При нарушении

этого правила стерилизованные ампулы могут быть разорваны оставшимся внутри их повышенным давлением.

Всей партии загруженной в автоклав присваивается определенный номер серии. Эта партия так и носит название стерильная серия. Из простерилизованных ампул часть отбирается на бактериологический анализ. На каждом заводе, изготавливающем растворы в ампулах, имеются бактериологические лаборатории. Они производят вскрытие ампул в строго асептических условиях и посев раствора на питательные среды. Если хотя бы из одной ампулы раствор дал рост, вся серия считается нестерильной.

Стерилизация гамма-излучением или радиационная стерилизация.

Известно (Беккерель открыл явление радиоактивности), что при радиоактивном распаде неустойчивых изотопов ряда веществ образуются гамма-лучи. Их природа близка к рентгеновскому излучению. Гамма-лучи способны убивать микроорганизмы и поэтому применяются для стерилизации как пищевых продуктов (молока), так и стерилизации инъекционных растворов. В качестве источника гамма-излучения чаще всего используется ^{60}Co или ^{137}Cs .

Достоинствами радиационной стерилизации являются возможность стерилизации в любой упаковке, надежность стерилизации и эффективность контроля за протеканием процесса. Этим методом могут быть очищены от микробов термочувствительные изделия и препараты, не выдерживающие тепловой стерилизации.

Грамположительные бактерии обычно менее чувствительны к облучению, чем грамотрицательные. Из грамположительных бактерий высокой радиорезистентностью обладают сарцины. Однако имеются и радиорезистентные грамотрицательные микроорганизмы. Высокие дозы от 15 до 25 кГр требуются для получения бактерицидного эффекта при облучении *Clostridium sporogenes*, *Candida albicans*, *Aspergillus niveus* и других. Для инактивации спор различных микроорганизмов необходимы дозы от 10 до 25 кГр. Оптимальной считается доза излучения для стерилизации в 25 кГр, хотя в ряде случаев допустимы меньшие, а иногда требуются большие дозы.

Радиационная устойчивость лекарственных препаратов, их компонентов, медицинских изделий при радиационной стерилизации различна. При действии ионизирующих излучений разложение любого из компонентов происходит за счет непосредственного поглощения энергии излучения молекулами этого вещества и, что более опасно, химического взаимодействия молекул компонента с активными продуктами радиолитизации других веществ смеси или раствора.

Подавляющее большинство порошков и таблетированных препаратов выдерживают условия радиационной стерилизации. Наиболее полно изучена устойчивость антибиотиков. Выдерживают дозу стерилизации 25 кГр антибиотики в порошке из групп бета-лактамов, аминоклидов, тетрациклинов, макролидов, рифампицинов и др. Весьма устойчивы сульфаниламиды, твердые стероидные вещества, аскорбиновая кислота, витамины группы В, сухие алкалоиды стрихнин, пилокарпин, эргометрина малеат, однако часто наблюдается изменение цвета алкалоидов. Из вспомогательных веществ радиационно устойчивы желатин, цетиловый спирт, хлорид натрия, пропиленгликоль, воск, стеарин и др. Сохраняется активность глазных мазей, содержащих антибиотики пенициллин, тетрациклин и хлорамфеникол.

В растворах устойчивость лекарственных веществ при радиационной стерилизации значительно снижается, в воде образуется перекись водорода.

Существует два подхода для стабилизации свойств стерилизуемых систем. Первый химический — это введение добавок которые способны эффективно реагировать с активными продуктами радиолиза воды и тем самым предотвращать разложение лекарства. Второй подход более безопасный — это предварительное замораживание растворов лекарственных веществ до весьма низких температур, при которых наступает микрокристаллизация лекарственных веществ, в результате чего повышается их радиационная устойчивость (криорадиационная стерилизация).

Криорадиационную стерилизацию выдерживают растворы витаминов, радиофармацевтических препаратов, прозерина, АТФ и даже растворы и суспензии инсулина. Радиационная устойчивость эмульсий и суспензий выше, чем растворов этих же соединений.

Стерилизация гамма-излучением не вполне универсальна, известны случаи разложения лекарственных веществ в результате облучения. Например, не переносят излучения, разрушаются сульфат атропина, гепарин, прогестерон. Теряют активность аскорбиновая кислота, гормоны, цинкинсулин, витамин В₁ и др.

Следует иметь в виду, что при радиационной стерилизации ампулы темнеют, что создает трудности в проверке чистоты раствора или изменения его цвета. Поэтому необходимо изучать поведение инъекционных растворов при гамма-облучении.

В Великобритании и Норвегии радиационно стерилизуют антибиотики и препараты на их основе, 0,5 % мазь атропина сульфата, аскорбиновую кислоту, тальк, парафин, сухой папаин, физиологический раствор в полиэтиленовой упаковке. В Австралии радиационно стерилизуют порошки неомицина, полимиксина, глазные мази с физостигмина

салицилатом, сульфацинамидом натрия, оксидом ртути. У нас разрешена радиационная стерилизация радиофармацевтических препаратов.

Полимеры (шприцы, системы взятия и переливания крови, хирургический шовный материал, искусственные диализаторы крови, перевязочные средства, всевозможные упаковочные материалы, контейнеры для растворов) являются менее радиационностойкими системами, чем низкомолекулярные вещества. При облучении происходит деструкция макроцепей или их поперечное сшивание. Все полимеры можно разделить на 4 группы: высокостойкие, достаточно устойчивые, умеренно устойчивые и неустойчивые.

К группе высокостойких полимеров относятся полистирол, эпоксидная и полиуретановая резины, натуральный и синтетический каучуки.

К группе достаточно устойчивых полимеров относятся полиэтилен низкой и высокой плотности, сополимеры стирола с акрилонитрилом, полифенилоксид, полифенилформальдегид, полиэтилентерефталат, силиконовый и неопреновый каучуки, полиэтилвинилацетат, полиэфирные и полиакриловые волокна, шелк и вискозное волокно.

К группе умеренно устойчивых полимеров, выдерживающих только однократную стерилизацию, относятся полиметилметакрилат, поликарбонаты, поливинилхлорид, полиамиды, полипропилен, целлюлоза, ацетат целлюлозы.

К группе неустойчивых полимеров, не выдерживающих однократную стерилизацию в дозе 25 кГр, относятся поливинилиденхлорид, политетрафторэтилен, сополимеры ацеталей, бутилкаучук.

Радиационную стерилизацию производят на гамма-установках, ускорителях электронов и других источниках ионизирующего излучения дозой 25 кГр (2,5 Мрад) или другими дозами в зависимости от конкретных условий (микробная обсемененность продукции до стерилизации, радиорезистентность контаминантов, величина коэффициента надежности стерилизации).

Основные параметры радиационных установок приведены в таблице 3.8. По физическим параметрам источники ионизирующих излучений делятся на 2 группы:

Гамма – облучатели, использующие радионуклиды ^{60}Co и ^{137}Cs ;

Облучатели, генерирующие ускоренные электроны, тормозное или рентгеновское излучение. Ускорители электронов делятся на ускорители прямого действия (импульсный трансформатор, резонансный трансформатор, каскадный и электростатический генераторы) и линейные.

Главными радиационными параметрами промышленных установок является равномерность облучения и коэффициент использования излучения. При радиационной стерилизации неравномерность облучения принимается равной $\pm 20\%$, при этом равномерность облучения $\delta = 1,2$.

Таблица 3.8

Основные параметры радиационных установок

Параметр	Ускорители электронов						Гамма-установки		
	Прямого действия				линейные		⁶⁰ Co	¹³⁷ Cs	Пульс
	ЭЛГ-1,5	Электрон 3М	ЭГ-2,5 и А-2000	Динами- трон США	ЭЛУ- 5-1-5	Стерили- зация П (ЛУЭ- 8/5В)	Сте- рили- зация Ш	У-6500 АЕКЛ Канада	
Энергия ускоренных электронов или γ -излучения (тормозного излучения), МэВ	1,5	0,7	2,5 (0,75)	3,0	5,0	8-10	1,17 и 1,33	1,17 и 1,33	0,66
Средняя мощность излучения, кВт	10	7,0	0,25	150 (10)	5,0	5,0	11,8	12,5	0,4
Электрическая мощность, кВт (электрический КПД, %)	(83)	20 (35)	4,2 (6)	230 (4,2)	50 (10)	100 (8-10)			
Габарит упаковок при двустороннем облучении, м						0,2х 0,4х 0,5	0,5х 0,5х 0,75	0,48х 0,48х 0,91	0,2х 0,3х 0,4
Коэффициент использования излучения для упаковок η С = 0,1 - 0,2 г/см ² , %				30		15	25-30	27	18
Производительность, МДж/ч				10,5		3,6	12,0	12,0	0,3

Коэффициент использования излучения η может принимать разные значения в зависимости от вида и энергии излучения, плотности, толщины и формы объекта облучения, схемы перемещения его в зоне облучения. Ускорители электронов прямого действия не обеспечивают стерилизацию с заданной равномерностью. Поэтому некоторые фирмы, использующие ускорители такого типа, преобразуют энергию ускоренных электронов в тормозное или рентгеновское излучение с низким энергетическим выходом.

Глубина проникновения ускоренных электронов с энергиями от 5 до 10 МэВ составляет от 11 до 22 мм. Оптимальная толщина упаковок стерилизуемой продукции гамма - лучами составляет 48-50 см.

Нормы радиационной безопасности (НРБ-76) регламентированы для персонала установок (категория А), для ограниченной части населе-

ния (категория В) и для всего населения (категория С). Расчетная мощность дозы в местах постоянного пребывания персонала не должна превышать 1,2-1,4 мбэр/ч, в смежных помещениях, где работают лица категории В – 0,12 мбэр/ч и на окружающей территории мощность дозы не должна превышать 0,03 мбэр/ч.

Если принять себестоимость тепловой стерилизации за 1, то радиационная стерилизация дороже в 2-2,5 раза, стерилизация окисью этилена – в 3,5 раза дороже, а мембранная стерилизация в 5-6 раз дороже тепловой.

Газовая стерилизация оксидом этилена или другими бактерицидными газами является основным методом стерилизации полимерных материалов и изделий из них, поскольку тепловая стерилизация не применима для большинства полимеров из-за их термолабильности. Однако оксид этилена может взаимодействовать с определенными полимерными материалами, вызывая изменение их химического состава и физических свойств. Возможна абсорбция оксида этилена на некоторых материалах, в результате чего даже через значительное время после стерилизации на поверхности ряда обработанных материалов остаются высокие концентрации этого опасного для организма вещества.

Проверка на герметичность.

После стерилизации ампулы обязательно проверяют на герметичность. Для этого сразу же после автоклавирования бюксы с горячими ампулами помещают в ванну с холодной водой, подкрашенной 0,0005% метиленовым синим. Ампулы, имеющие трещины, всасывают внутрь окрашенный раствор и таким образом сами окрашиваются. Их отбраковывают, затем вскрывают, выливают из них раствор, собирают вместе в реакторе, прибавляют туда активированный уголь. Он адсорбирует краситель и очищенный раствор используют для заполнения новых ампул, соответственно доводя количественное содержание до нормы. Затем ампулы промывают горячей водой и сушат. Фирма "Sandoz", Базель, Швейцария с 1984 г. использует установку для обнаружения и отделения негерметичных ампул. Оценка герметичности ампул производится детектором, работающим при частоте 500 Гц и напряжении 16-25 кВ. Детектор позволяет по изменению величины электрического сопротивления ампулы (11-56 Мом) обнаружить не только дефектные ампулы, но и ампулы с утонченными стенками, которые представляют опасность при хранении и обработке.

Бракераж ампул или проверка чистоты растворов очень ответственная и вместе с тем одна из трудоемких операций в ампульном производстве. Достаточно указать, что каждая ампула должна быть просмотрена.

рена на наличие или отсутствие механических загрязнений. Эта работа требует большого навыка и хорошего зрения, вместе с тем, до настоящего времени, она является субъективной, так как зависит целиком от человека.

Контроль растворов для инъекций на отсутствие в них механических загрязнений осуществляется невооруженным глазом в затемненном помещении на белом и черном фонах, освещенных электрической лампочкой 60 ватт. Расстояние глаз от контролера до ампул 25 см, направление оптической оси просмотра относительно источника света – 90° .

Контролеры должны иметь зрение 1,0. Возможна компенсация зрения посредством очков.

Техника контроля. Контролер берет ампулу в руку, вносит в зону просмотра в положении вверх доньшками и просматривает на белом и черном фонах. Затем ампулы плавным движением переворачивают в положение вниз доньшками и также просматривают на белом и черном фонах.

Созданы приборы для контроля чистоты ампул и жидкости в потоке.

Схема установки для контроля чистоты в ампулах представлена на рис. 3.66.

Содержимое ампул или же струя раствора освещается источником света при помощи конденсора и проекционного объектива. Освещенный объем рассматривается под углом 90° при помощи объектива и телекамеры (фотоумножителя).

Так как светорассеивание чистым раствором ничтожно, то он воспринимается как черный фон. Если же в эту зону попадает частица загрязнения, она, благодаря отражению дает световую вспышку, которая воспринимается телекамерой, катодом фотоумножителя и преобразуется в электрический сигнал, затем анализируется и при достаточной величине приводит к срабатыванию бракующего механизма. Раствор в ампуле приводится во вращательное движение.

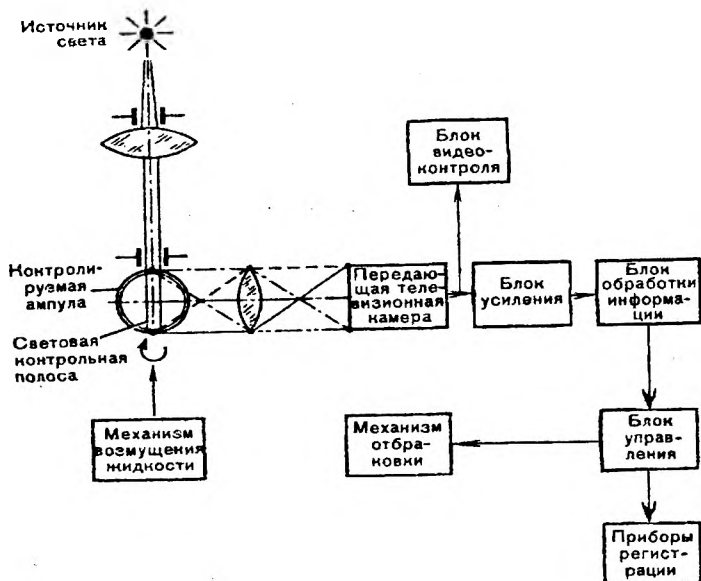


Рис. 3.66. Устройство установки для объективного контроля чистоты раствора в ампулах (схема).

В приборе проверки чистоты ампул фирмы Comrig – Electronic ФРГ галогенная лампа просвечивает сразу 14 ампул. Она находится в фокусе параболического зеркала и образует параллельный пучок лучей. Ампулы раскручивают короткое время с частотой 4-6 тыс. об/мин. Затем вращение тормозится. Содержимое ампул крутится и увеличивается с помощью оптической системы. Изображение передается на фотоприемник. Грязь вызывает на фотоприемнике сигналы переменного напряжения. По амплитуде сигналов в соответствии с заданной чувствительностью производится отбраковка ампул. Есть печатное устройство, где протоколируются результаты контроля. Производительность 12 тысяч ампул в час. Проверяют ампулы объемом по 1, 2, 3, 5 мл.

Японская фирма "Тоюо Менкакайша" использует автомат АК-2 производительностью 20 тыс ампул в час.

Проверка основана на отбрасывании инородных частиц к стенкам ампул и фиксации этого момента просвечиванием ампул через дно лучом света цилиндрической формы. В момент просвечивания – камера снимает освещенную часть ампулы, имеется две телекамеры. Инородные частицы с большой скоростью фиксируются на телевизионном экране. Делают 48 кадров. Изображение исследуется компьютерной системой. Регистрируются частицы по размерам больше, чем установлено в память ЭВМ.

Американская фирма "Lakso" выпускает автоматическую систему Autoskan для контроля качества содержимого ампул или флаконов с жидкими лекарственными веществами. «Оптический глаз» (фотокамера с подсветкой) контролирует посторонние частицы, опалесценцию раствора и отличает царапины на стенках ампулы. Принцип работы системы заключается в том, что зажатая в патроне ампула или флакон раскручивается и внезапно останавливается, освещаясь при этом лучом света. «Оптический глаз» системы делает мгновенно несколько снимков, которые сравниваются с эталонными. Производительность 1800 – 4500 ампул в час. Отбракованные ампулы удаляются автоматически. Система имеет настройку чувствительности. Один оператор может обслуживать 2 – 4 системы.

Имеются приборы для определения загрязнений в потоках жидкостей работающих по принципу ультразвукового обнаружения частиц и лазерных приборов. Приборы определяют от 100 до 30000 частиц размером 0,7 мкм и более. Импульс достигает частицы, отражается и фиксируется датчиком.

Упаковка и маркировка. На стерильные ампулы прошедшие испытания на механические загрязнения наклеиваются этикетки. Для нанесения надписей используют полуавтоматы типа Симховича или АП-20 для глубокой печати (рис.3.67).

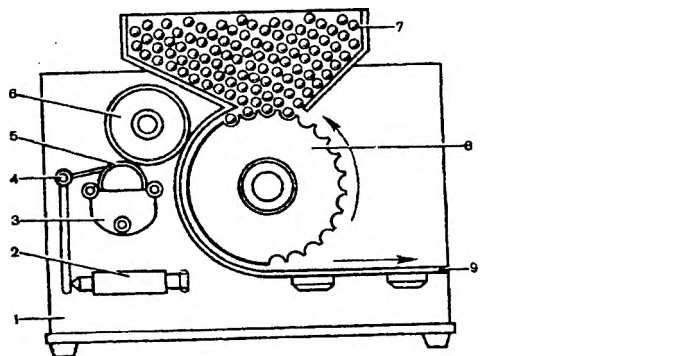


Рис. 3.67. Устройство полуавтомата для маркировки ампул.

1 - корпус; 2 - регулирующее устройство; 3 - ванна; 4 - ракель; 5 - формный цилиндр; 6 - офсетный цилиндр; 7 - бункер; 8 - барабан подачи ампул; 9 - направляющие.

Принцип работы этих полуавтоматов состоит в следующем. На офсетный цилиндр с негативным изображением текста этикетки наносится тонкий слой быстровысыхающей краски. При контакте и одно-

временном вращении офсетного цилиндра и ампулы надпись переносится на ампулу и быстро высыхает.

Далее ампулы упаковываются в картонные коробки по 10 штук или термосваривающиеся полимерные пленки.

ОСОБЕННОСТИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

К лекарственным формам для инъекций предъявляется 5 основных требований:

1. Стерильность.
2. Чистота.
3. Апирогенность.
4. Стойкость.
5. Нетоксичность.

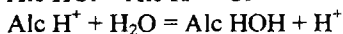
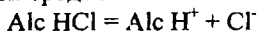
Первые три требования достижимы при правильном проведении технологического процесса. Четвертое – стабильность – зависит не только от технологии приготовления, а в первую очередь от стойкости самого лекарственного вещества в растворе.

В наиболее простом случае раствор будет устойчивым, если лекарственное вещество устойчиво.

Чаще всего лекарственные вещества в растворе в процессе изготовления, стерилизации, хранения изменяются, разлагаются. Характер этих изменений может быть различным, однако, все же его можно разделить на три группы:

1. Разложение солей слабых оснований и сильных кислот.

К лекарственным веществам данной группы относятся алкалоиды и соли других органических оснований. Такие вещества в водных растворах подвергаются гидролизу с образованием нейтральной или слабо кислой среды.



Вследствие действия щелочности стекла равновесие сдвигается вправо и может привести к выпадению в осадок трудно растворимых оснований (стрихнина, папаверина, наркотина и др.). Если алкалоиды или синтетические азотистые основания имеют сложно-эфирные или лактонные группировки (атропин, скополамин, новокаин, дикаин), то при нагревании слабо щелочных растворов, а иногда и нейтральных растворов происходит омыление сложного эфира или лактона. Так, в растворах новокаина после стерилизации обнаружена свободная п-аминобензойная кислота и продукт ее декарбоксилирования – анилин. Алкалоиды или азотистые основания, содержащие фенольные гидроксилы (морфин, апоморфин, адреналин) при нагревании в слабо щелочной среде окисляются, что обычно сопровождается образованием более ядовитых продуктов и изменением окраски раствора. Во всех перечисленных случаях для стабилизации растворов солей слабых оснований и сильных кислот прибавляется кислота, чаще всего соляная. Количество

ее различно для приготовления растворов различных веществ в зависимости от концентрации вещества и его природы.

2. Разложение солей слабых кислот и сильных оснований.

К лекарственным веществам этой группы относятся нитрит натрия, тиосульфат натрия, кофеин-бензоат натрия, теofilлин и др.

В водных растворах эти вещества подвергаются гидролизу с образованием слабо щелочной среды. Гидролитические процессы усиливаются в нейтральной или слабо кислой среде, которая может создаваться даже за счет растворения в воде углекислоты воздуха (рН 5,0 – 6,8).

Для увеличения устойчивости таких растворов их стабилизируют прибавлением определенных количеств едкого натра или (редко) гидрокарбоната натрия. Количество стабилизатора бывает различно, опять в зависимости от концентрации лекарственного вещества и степени его гидролиза.

3. Разложение легко окисляющихся веществ.

К легко окисляющимся препаратам относится аскорбиновая кислота, производные фенотиазина – аминазин, пропазин, дипразин; алкалоиды спорыньи – эрготал (смесь фосфатов алкалоидов), сульфаниламидные препараты, адреналин и др.

Как известно, в воде для инъекций без дополнительной обработки находится до 9 мг/л кислорода, являющегося окислителем. Кроме того в процессе изготовления раствора, он соприкасается с воздухом, в котором есть кислород. Кислород окисляет перечисленные выше вещества. Особенно быстро окисление протекает при нагревании, во время стерилизации, затем при хранении. Скорость окисления зависит от рН среды и с увеличением ее – ускоряется. Это происходит в ампулах из химически устойчивого стекла. Известно, что ряд реакций катализируется определенными веществами. В этом отношении можно указать, что соли тяжелых металлов, железа, меди, марганца и др. являются хорошими катализаторами при окислении аскорбиновой кислоты и подобных ей препаратов.

Исходя из изложенного, для создания устойчивости легкоокисляющихся растворов надо проводить ряд целенаправленных операций:

1. Предохранить лекарственное вещество от окисления можно, если в раствор прибавить антиоксиданты. К таким веществам относятся: сульфит натрия, метабисульфит натрия, ронгалит, тиомочевина и ряд других.

2. Ликвидировать действие катализаторов окисления, и таким образом значительно замедлить скорость окисления. В частности, для связывания ионов тяжелых металлов прибавить Трилон Б, который образует с ионами тяжелых металлов прочные комплексные соединения. Фактически свободные ионы тяжелых металлов исчезают и не могут оказать каталитического действия.

3. Предохранить лекарственное вещество от окисления можно, если его приготовить и заампулировать так, чтобы в ампуле не оказалось кислорода. Это достигается приготовлением раствора на обескислороженной воде, насыщенной инертным газом, и заполнением и запайкой в токе инертного газа.

Частные случаи приготовления инъекционных растворов.

Сначала рассмотрим приготовление растворов из устойчивых в химическом отношении веществ. В некоторых случаях при приготовлении таких растворов тоже имеются особенности:

1) Раствор хлорида кальция 10 % для инъекций – *Solutio Calcii chloridi 10% pro injectionibus*.

Состав: кальция хлорида кристаллического 100 г
воды для инъекций до 1 л.

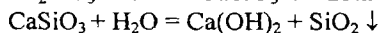
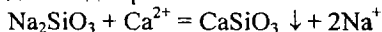
Бесцветная прозрачная жидкость pH 5,5-7,0.

Для инъекционных растворов применяется хлорид кальция дополнительно очищенный. Проводится проба на полную растворимость в 95° спирте и на отсутствие ионов железа.

Хлорид кальция растворяют в воде, доводят объем до 1 л, фильтруют, разливают в ампулы по 5 и 10 мл и стерилизуют в автоклаве при 120°С в течение 15-20 минут.

Хлорид кальция – это соль, образованная сильной кислотой и довольно сильным основанием, устойчива в растворе и не боится небольшого сдвига pH в кислую или щелочную сторону. В связи с этим, казалось бы, что качество стекла не имеет решающего значения. Однако это не так.

Раствор хлорида кальция обязательно надо разливать в ампулы из нейтрального стекла, химически устойчивого, так как в противном случае происходит следующее: из стекла вымывается силикат натрия и реагирует с ионами кальция. Он может подвергаться гидролизу с образованием диоксида кремния:



Таким образом, в растворе при хранении образуются блестки, муть, нарушается чистота – одно из требований, предъявляемых к растворам для инъекций.

2. Раствор кальция глюконата 10% для инъекций – *Solutio Calcii gluconatis 10% pro injectionibus*.

Состав: кальция глюконата 100 г
воды для инъекций до 1 л.

Глюконат кальция растворяется в воде в количестве 2% при комнатной температуре и очень хорошо при кипении (1 г в 5 мл воды). Значит, 10% раствор кальция глюконата является пересыщенным раствором. В ря-

де стран для улучшения растворимости применяют различные солюбилизаторы: глюкогептоновую, сахарную, галактоновую, борную кислоты.

Для получения раствора препарат помещают в реактор и заливают водой и кипятят 3 часа с обратным холодильником. Раствор фильтруют и разливают в ампулы по 10 мл. Иногда приготовленные таким образом растворы неустойчивы, в ампулах закристаллизовываются в сплошную массу.

Глюконат кальция получается из глюкозы путем электросинтеза, при этом возможно образование щавелевой кислоты и оксалата кальция. Обе соли образуют сложную соль, очевидно, такого строения:



При разрушении двойной соли в ампуле образуется оксалат кальция и, таким образом, возникают центры кристаллизации, что и служит причиной закристаллизации глюконата кальция.

Длительное кипячение с обратным холодильником разрушает двойную соль и осадок оксалата кальция отфильтровывается.

Глюконат кальция является хорошим питательным веществом для микроорганизмов, поэтому может содержать пирогенные вещества. Для освобождения соли от пирогенных веществ его перекристаллизовывают из спирта.

Препарат в ампулах по 10 мл стерилизуют в автоклаве при 110°C 1 час, так как при 120°C происходит карамелизация. Хранят в защищенном от света месте. Срок годности 2 года – без дополнительной проверки.

3. Раствор гексаметилентетрамина 40% для инъекций – *Solutio Hexamethylentetramini 40%*, (*Solutio Urotropini 40% pro injectionibus*)

Состав: гексаметилентетрамина 400,0 г
воды для инъекций до 1 литра.

Применяют гексаметилентетрамин для инъекций, дополнительно очищенный перекристаллизацией из спирта, не содержащий аминов, солей аммония и параформа.

Раствор фильтруют через мембранные фильтры и разливают в ампулы по 5 и 10 мл в асептических условиях. Гексаметилентетрамин термолabileн, при нагревании до 100°C происходит частичный гидролиз с образованием метиламинов и формальдегида. Гексаметилентетрамин обладает сильным бактерицидным действием и поэтому не нуждается в стерилизации.

4. Раствор желатина 10% для инъекций – *Solutio Gelatinae medicinalis 10% pro injectionibus*.

Состав: желатина медицинского 100,0 г
раствора NaOH 1н до pH 6,0 – 7,2
натрия хлорида 5,0
воды для инъекций до 1 л.

Для приготовления раствора желатина используют пищевой желатин сорта "для инъекций". Этот желатин содержит примеси, которые

коагулируют при стерилизации. Их надо удалять при изготовлении раствора. Кроме того, пищевой желатин имеет кислую реакцию, которая способствует застудневанию раствора желатина, поэтому при приготовлении его необходимо нейтрализовать. В нейтральной среде студень не образуется. Исходя из этих условий раствор желатина готовится следующим образом: желатин смачивают водой для набухания и заливают в реакторе кипящей водой.

Очистка: а) доводят рН до 9,0-9,7 и выдерживают при 80°C – 40 минут для частичного гидролиза белковых примесей и пирогенных веществ;

б) сорбцией на активированном угле, яичном белке при рН 6,8-7,0 и нагревают от 60°C до 105°C – 15-25 минут.

Вместе с яичным белком, активированным углем прибавляют натрия хлорид. Охлаждают, фильтруют через фильтр ХНИХФИ. Ампулируют по 10 и 25 мл.

Стерилизация: 105°C – 30 минут, затем температуру поднимают за 5 минут до 120°C и продолжают стерилизовать еще 15 минут.

После стерилизации ампулы выдерживают 7 суток при температуре 38-40°C, так как желатин может иметь споры микроорганизмов. Раствор не должен мутнеть. Испытывают на апиrogenность и стерильность.

5. Раствор магния сульфата 20% и 25% для инъекций – *Solutio Magnesii sulfatis 20% aut 25% pro injectionibus*

Состав: магния сульфата 200,0 или 250,0 г
воды для инъекций до 1 л.

Приготовление: сульфат магния растворяют в воде, прибавляют стабилизатор и доводят до 1 л. Фильтруют, разливают в ампулы по 5, 10, 20 и 30 мл, стерилизуют паром при 120°C – 15-20 минут.

Сульфат магния нередко содержит в виде примесей соли Fe и Mn. Наличие этих примесей приводит к образованию в ампульных растворах осадков, представляющих собой гидроокиси этих металлов.

Для отделения ионов Fe и Mn раствор магния сульфата подщелачивают прибавлением MgO, кипятят 30 минут и охлаждают до 30°C. Фильтруют через активированный уголь, Fe(OH)₃ и Mn(OH)₂ = MnO(OH)₂ осаждаются. Избыток MgO нейтрализуется серной кислотой.

6. Раствор новокаина 0,25%, 0,5%, 1% для инъекций - *Solutio Novocaini 0,25%, 0,5%, 1% pro injectionibus*.

Состав: Новокаина 2,5; 5,0; 10,0 г

Раствора хлористоводородной кислоты 0,1н до рН 3,8-4,5 (3, 4, 9 мл)

Воды для инъекций до 1 л.

Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 1, 2, 5 и 10 мл и стерилизуют при 120°C – 8-15 минут.

7. Раствор эуфиллина 2,4% для инъекций – *Solutio Euphyllini 2,4% pro injectionibus*.

Раствор эуфиллина 12% для инъекций в ампулах – *Solutio Euphyllini 12% pro injectionibus*

Состав: эуфиллина 24,0 или 120,0 г

Воды для инъекций до 1 л.

Эуфиллин является комплексной солью очень слабой кислоты теофиллина и значительно более сильного основания – этилендиамина. Поэтому он легко разлагается в кислой среде. Значит, для стабилизации необходимо прибавить щелочь, однако добавление щелочи также может привести к разложению соли. Для получения стойкого препарата эуфиллина для инъекций (рН 9,0-9,7) применяют препарат с повышенным содержанием этилендиамина (18-22% вместо 14-15%). Воду для инъекций необходимо освобождать от углекислоты кипячением.

Приготовление растворов эуфиллина различно в зависимости от концентрации раствора.

2,4% раствор готовят так: эуфиллин растворяют в свежeproкипяченной воде для инъекций. Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 10 мл и стерилизуют текучим паром при 100°C – 30 минут.

12% раствор эуфиллина готовят так. Эуфиллин растворяют в свежeproкипяченной воде для инъекций. Раствор фильтруют, разливают в ампулы нейтрального стекла по 2 мл в токе азота.

На торговом препарате, содержащем 15% этилендиамина в аптеках разрешается приготовить 12% раствор эуфиллина, используя стабилизатор – бензоат натрия.

В мерной колбе на 100 мл растворяют в горячей воде 12,0 эуфиллина и 6,0 бензоата натрия. Содержимое колбы нагревают на водяной бане до полного растворения, после чего доводят водой до метки. После охлаждения раствор фильтруют, разливают во флаконы по 10 мл и стерилизуют при 120°C – 8 минут.

8. Раствор кислоты аскорбиновой 5% для инъекций – *Solutio Acidi ascorbinici 5% pro injectionibus*.

Состав: аскорбиновой кислоты 50,0 г

натрия гидрокарбоната 23,85 г

натрия метабисульфита 1,0 г

или натрия сульфита безводного 2,0 г

Воды для инъекций, насыщенной CO₂ до 1 л

Аскорбиновая кислота легко окисляется с образованием 2,3 дигидроаскорбиновой кислоты. Процесс окисления ускоряется в щелочной среде и в присутствии тяжелых металлов, выполняющих роль катализаторов. Для стабилизации добавляют антиоксидант – сульфит натрия Na₂SO₃ 2,0 г или метабисульфит Na₂S₂O₅ 1,0 г. Учитывая, что растворы аскорбиновой кислоты имеют резко кислую реакцию и при введении вызывают болевые ощущения, для нейтрализации необхо-

димо прибавлять гидрокарбонат натрия до рН полученного раствора 6,0-7,0.

Раствор фильтруют, разливают в ампулы в токе углекислоты по 5 мл и стерилизуют текучим паром при 100°C – 15-30 минут.

Д.М. Ружицким и другими авторами предложено для увеличения сроков сохранности аскорбината натрия с одного до двух лет применять комбинированный стабилизатор: 2,0 г сульфита натрия и 2,0 г трилона Б на 1 л раствора.

9. Раствор аминазина 2,5% для инъекций – Solutio Aminazini 2,5% pro injectionibus.

Раствор дипразина 2,5% для инъекций – Solutio Diprazini 2,5% pro injectionibus.

Раствор пропазина 2,5% для инъекций – Solutio Propazini 2,5% pro injectionibus.

Состав: аминазина, пропазина, дипразина	25,0 г
натрия сульфита безводного	1,0 г
натрия метабисульфита	1,0 г
кислоты аскорбиновой	2,0 г
натрия хлорида	6,0 г
воды для инъекций до 1 л	

Аминазин, пропазин, дипразин являются производными фенотиазина. Водные растворы этих веществ на свету быстро окрашиваются в разные цвета, поэтому возник вопрос об их стабилизации. В качестве антиоксидантов используют сульфит, метабисульфит натрия и аскорбиновую кислоту. Полученные растворы со стабилизатором хорошо сохраняются в темном месте. Отдельно взятый какой-либо антиоксидант не дает положительных результатов.

Предложено вместо комплексного стабилизатора применять ронгалит 0,5% и цитрат натрия 0,5% по отношению к объему раствора.

Стабилизатор хороший – растворы устойчивы 5 лет. Приготовление растворов ведутся в асептических условиях. Работу с производными фенотиазина надо проводить осторожно, под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы нужно вымыть руки холодной водой без мыла (лучше слегка подкисленной).

Производные фенотиазина вызывают дерматиты и раздражение слизистых оболочек.

10. Раствор эрготала 0,05% для инъекций – Solutio Ergotali 0,05% pro injectionibus.

Состав: эрготала	0,5 г
кислоты винной	10,0 г
натрия метабисульфита	0,08 г
хлоробутанолгидрата	0,5 г
воды для инъекций до 1 л	

Эрготал – это выделенная в чистом виде сумма алкалоидов спорыньи в виде фосфорно-кислых солей. Алкалоиды спорыньи применяются уже давно в качестве маточного кровоостанавливающего средства. Алкалоиды спорыньи весьма нестойки, разлагаются под действием света, кислорода воздуха, повышенной температуры и т.д.

Исходя из этого раствор эрготала готовят в асептических условиях, применяют стабилизаторы метабисульфит натрия и винную кислоту, а для консервации используют хлоробутанолгидрат. Ампулируют по 1 мл в ампулы из нейтрального стекла в токе углекислоты. Срок годности – 6 месяцев.

11. Раствор глюкозы 5%, 10%, 25% или 40% для инъекций – Solutio Glucosi 5%, 10%, 25% aut 40% pro injectionibus.

Состав: глюкозы безводной 50,0; 100,0; 250,0 или 400,0 г
раствора HCl 0,1н до pH 3,0-4,0
натрия хлорида 0,26 г
воды для инъекций до 1 л

При стерилизации растворов глюкозы, особенно в щелочном стекле происходит ее окисление, разложение и карамелизация. При этом наблюдается пожелтение и иногда побурение растворов. Среди продуктов разложения были найдены молочная, глюконовая, муравьиная и уксусная кислоты, альдегиды (оксиметилфурфурол), из которых в дальнейшем образуются гуминовые вещества.

Для стабилизации раствора глюкозы используют предложенный Вейбелем стабилизатор, состоящий из смеси 0,26 г натрия хлорида и 5 мл 0,1 н раствора HCl на 1 л раствора. В условиях аптеки для удобства работы стабилизатор можно приготовить по следующей прописи: натрия хлорида 5,2 г ; разведенной хлористоводородной 4,4 мл, воды для инъекций до 1 л.

Для стабилизации растворов глюкозы необходимо добавлять 5% этого стабилизатора по отношению к объему раствора, независимо от концентрации глюкозы.

Теоретические вопросы стабилизации еще не совсем ясны. Вейбель полагал, что при добавлении хлорида натрия образуется комплексное соединение по месту альдегидной группы глюкозы. Этот комплекс непрочен, натрия хлорид перемещается от одной молекулы глюкозы к другой, тем самым подавляет ход окислительно-восстановительных процессов. Хлористоводородная кислота, нейтрализуя щелочность стекла, создает оптимальное значение pH, что уменьшает опасность окисления глюкозы. Однако на современном уровне учения о строении сахаров, эта теория не отражает всей сложности происходящих процессов. Известно, что в растворе глюкозы между ациклическими (альдегидными) и циклическими полуацетальными формами устанавливается подвижное равновесие. В твердом состоянии глюкоза находится в замкну-

той, циклической форме, однако при переходе в раствор происходит частичное раскрытие колец с образованием альдегидных групп. Поэтому альдегидные, ациклические формы глюкозы являются наиболее реакционно способными. Высокой устойчивостью, как полагают, характеризуются циклические формы глюкозы с кислородными мостиками между первым и пятым углеродными атомами. Добавление стабилизатора, вероятно, создает в растворе условия, способствующие сдвигу подвижного равновесия в сторону образования более устойчивых циклических форм глюкозы.

Технология. В воде для инъекций растворяют глюкозу и натрия хлорид, нагревают раствор до кипения и кипятят 15 минут, затем охлаждают до 60⁰С, обрабатывают активированным углем в течение 30 минут при помешивании, отфильтровывают на нутч-филтре. Фильтрат подкисляют 1н НСІ до рН = 3-4 и вторично фильтруют на фильтре ХНИХФИ, затем разливают в ампулы по 10, 20, 45 и 50 мл. Стерилизуют при 119-121⁰С – 8-15 минут. Проверяют на апиrogenность.

Масляные растворы.

Раствор тестостерона пропионата масляный 1% или 5% для инъекций – *Solutio Testosteroni propionatis oleosa 1% aut 5% pro injectionibus*.

Состав: тестостерона пропионата 10,0 или 50,0 г
масла персикового до 1 л

Масло прогревается и перемешивается в реакторе при 120⁰С-2 часа. При этом влага, содержащаяся в масле испаряется и посредством вакуума удаляется. Затем масло охлаждается до 60-70⁰С и в нем растворяется тестостерона пропионат. Раствор фильтруют через фарфоровый нутч-филтр.

Разливают в ампулы по 1 мл шприцевым методом. Стерилизуют текучим паром при 120⁰С – 2 часа.

Аналогично готовятся другие масляные растворы:

Solutio Camphorae oleosa 20% pro injectionibus, *Solutio Desoxycorticosteroni acetatis oleosa 0,5% pro injectionibus*, *Solutio Diaethylstilboestrolis propionas oleosa 3% pro injectionibus*, *Solutio Progesteroni oleosa 1 aut 2,5% pro injectionibus*, *Solutio Synoestrolis oleosae 2% pro injectionibus*, *Solutio Testosteroni propionatis oleosa 1% aut 5% pro injectionibus*.

Инфузионные растворы .

Инфузионные растворы делятся на 6 групп:

1. Гемодинамические (противошоковые), содержат декстран или желатин. Они длительно удерживаются в кровяном русле, восстанавливают кровяное давление.

1.1. Полиглюкин – плазмозамещающий и противошоковый препарат. 6% раствор декстрана с М.м. $60\ 000 \pm 10\ 000$ в изотоническом растворе хлорида натрия. Выпускают во флаконах по 400 мл.

1.2. Реополиглюкин – 10% раствор частично гидролизованного декстрана с М.м. 30 000-40 000 в физиологическом растворе натрия хлорида.

Выпускают по 400 мл во флаконах.

1.3. Желатиноль – 8% раствор частично гидролизованного желатина в изотоническом растворе натрия хлорида. Содержит пептиды средней массы $20\ 000 \pm 5\ 000$. Выпускают во флаконах по 250 и 500 мл. Хранят при температуре не $> 22^{\circ}\text{C}$.

2. Дезинтоксикационные. Они связывают и быстро выводят токсичные вещества из крови.

2.1. Гемодез – 6% раствор низкомолекулярного ПВП на Рингеровском растворе. М.м. = $12\ 600 \pm 2\ 700$. Выпускают во флаконах.

3. Препараты для парентерального питания (полиамины, аминокпептид, гидролизин, гидролизат казеина и др).

4. Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия (0,9% раствор натрия хлорида, 0,3-0,6% раствор калия хлорида, 1,9% раствор натрия лактата, 0,9% раствор аммония хлорида, 4,5-8,4% растворы натрия гидрокарбоната, растворы – лактасоль, Рингера-Локка, Гартманна, маннитола, сорбитола и др.).

5. Кровозаменители с функцией переноса кислорода.

6. Кровезаменители комплексного действия.

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В глазной практике применяют:

1. инстилляцию растворов;
2. закладывание в конъюнктивальный мешок мазей, глазных пленок, таблеток, ламелей;
3. туширование и припудривание поверхности роговицы и конъюнктивы;
4. введение лекарственных веществ внутрироговично, ретробульбарно, в теноново пространство;
5. введение лекарственных веществ с помощью электрофореза.

Растворы для глаз – это промывания, примочки, глазные капли и препараты для инъекций. Глазные капли – это водные и масляные растворы, эмульсии и взвеси лекарственных веществ для вливаний в конъюнктивальный мешок в незначительном объеме (ГФ X ст. 314).

Растворы и другие лекарственные формы для глаз должны отвечать требованиям ГФ XI, в том числе быть:

1. стерильными,
2. изотоничными,
3. стабильными при хранении,
4. прозрачными,
5. не токсичными, не раздражающими,
6. пролонгированными.

Глазные примочки подогревают перед применением и наносят на глаз с помощью тампонов, пропитанных раствором лекарственного вещества. Для промывания глаз используют ванночки.

Глазные мази готовят на глазной основе – 10,0 ч ланолина безводного и 90,0 ч вазелина.

Глазные таблетки могут быть прессованными или тритурационными. Их закладывают за веко или готовят из них капли или примочки.

Кроме таблеток, в качестве твердых лекарственных форм для лечения глазных заболеваний используют стерильные присыпки, карандаши для прижигания слизистых оболочек (содержащие нитрат серебра, квасцы, сульфат меди), аэрозоли, ламели, глазные лекарственные пленки и др.

Ламели – лекарственная форма для одноразового применения, как и глазные пленки. Это небольшие желатиновые овальные диски диаметром 3 мм, содержащие в желатиновой массе лекарственные вещества. Предложены в 70-х годах прошлого века шведом Альменом.

Ламели готовят в асептических условиях на стерильных основах.

- 1) В раствор желатина вводят растворимые или нерастворимые высокоочищенные лекарственные вещества.
- 2) Выливают в специальные формы, смазанные стерильным маслом.

- 3) Сушат при 35 °С 12 часов.
- 4) Отделяют от формы.
- 5) Жир очищают стерильной кисточкой, смоченной эфиром.
- 6) Стерилизуют окисью этилена.

Минимсы – это капсулы из полиэтилена высокого давления. Внутри содержится жидкость (4-12 капель) или 0,5 г мази. Готовят так: формируют из гранул полиэтилена высокого давления емкость, стерилизуют окисью этилена, автоматически заполняют стерильным раствором или мазью, герметизируют и вновь стерилизуют окисью этилена. Перед употреблением вскрывают, первую выдавленную порцию стряхивают и потом вторую порцию (капель или мази) наносят на слизистую оболочку в конъюнктивальный мешок. Остальное выбрасывают. Минимсы – это лекарственная форма однократного применения.

Производство глазных лекарственных форм в полимерных тюбик-капельницах.

В промышленном производстве глазных капель в качестве упаковочного материала используется полиэтилен, полипропилен, полистирол, фторполимеры, полихлорвинил, полиамиды, блочные полиуретаны, поликарбонаты, полиакрилаты и др. Наиболее часто у нас применяется полиэтилен высокого и низкого давления (плотности), отвечающий современным требованиям, предъявляемым к упаковочным материалам медицинского назначения. Физические характеристики этого полимера представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Физические характеристики полиэтилена

Характеристика	Полиэтилен	
	Высокой плотности	Низкой плотности
Плотность, г/см ³	0,94-0,96	0,92
Светопроечность, %	непрозрачный	непрозрачный
Предел прочности при растяжении, кгс/см ²	220-250	100-150
Модуль упругости, кгс/см ²	5000-7000	1000-2000
Теплостойкость, °С	до 130	до 130
Диэлектрическая проницаемость, V	2,3	2,2

Полиэтилен характеризуется индифферентностью, совместим с большим числом лекарственных веществ, сравнительно мало проницаем для паров воды и различных газов, отличается незначительной поглощающей способностью и высокими механическими свойствами. Поли-

этилен высокого давления обладает прекрасными технологическими (пластичными) свойствами и может обрабатываться различными методами, сохраняя заданную форму.

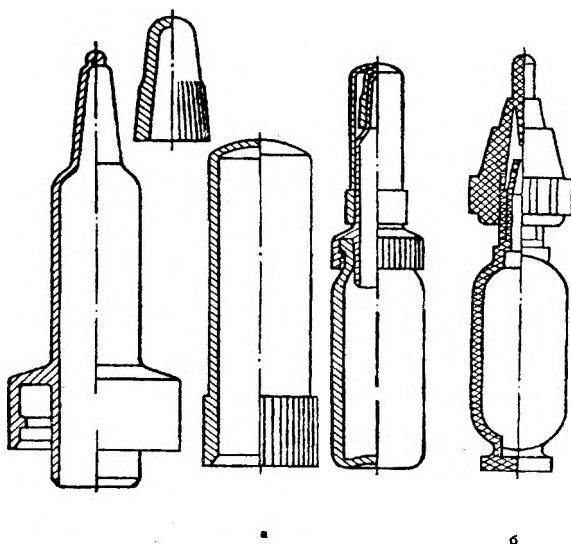


Рис. 3.68. Общий вид пластмассовой пробки-пипетки ФППП-5 (а); тубик-капельницы (б).

Технология изготовления тубик-капельницы для глазных капель

Тубик-капельница представляет собой полиэтиленовый контейнер вместимостью $1,5 \pm 0,15$ мл для упаковки, транспортировки, стерильного хранения и инстиляции водных растворов лекарственных веществ. Она состоит из корпуса, выполненного из полиэтилена высокого давления, заполненного стерильным раствором и защитного колпачка из нестабилизированного полиэтилена низкого давления с прокалывающим устройством.

Корпус капельниц изготавливают на автомате для выдувания полых тел из гранул полиэтилена высокого давления. Температура плавления гранул $145-155$ °С. Одновременно получается блок с 8-ю корпусами капельниц. Отдельные корпуса высекаются из блока на штамповочном аппарате. Отходы измельчают и гранулируют.

Защитные колпачки с прокалывающим штекером готовят из полиэтилена низкого давления. Гранулы полиэтилена поступают в литьевую машину и расплавляются. Расплавленный полиэтилен шнеком (экструзия) продавливается в форму из двух половинок. Форму охлаждают, затем разнимают и получают колпачок.

Приготовление раствора глазных капель осуществляют в асептических условиях.

Его подвергают мембранной фильтрации через стерильный фильтр в 2 этапа: предварительная и окончательная фильтрация.

Корпус капельницы и колпачки перед сборкой моют в автоматической линии очищенной водой и подвергают газовой стерилизации при 40-50°C смесью оксида этилена и 10 % углекислоты – 2 часа. Выдерживают 12 часов для удаления газов.

Сборка капельницы в установке состоит из следующих операций:

- 1) подача корпусов;
- 2) подача и навинчивание колпачков;
- 3) обработка корпусов пламенем 2 газовых горелок с целью подготовки поверхности к нанесению печати (осуществляется редко);
- 4) наполнение корпусов 4-мя дозированными насосами;
- 5) нагрев горлышка тубик – капельницы;
- 6) сжатие разогретой метки и отрезка полушария посредством вращающегося ножа;
- 7) автоматический перенос тубик-капельницы на выходной транспортер;
- 8) нанесение печати;
- 9) отбраковка;
- 10) упаковка.

Состав глазных капель промышленного производства

ВФС 42-572-76

Пилокарпина гидрохлорида 10,0 г

Кислоты борной 19,0 г

Воды для инъекций до 1 л

ВФС 42-686-77

Пилокарпина гидрохлорида 10,0 г

МЦ водорастворимой 5,0 г

Нипагина 1,0 г

Воды для инъекций до 1 л

ВФС 42-505-76
Сульфацил-натрия 300,0 г
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 5,0 г
Раствора NaOH 1н до pH 7,7-8,0
Воды для инъекций до 1 л

ВФС 42-2130-83
Сульфацил-натрия 200,0 г
Натрия тиосульфата 1,0 г
Воды для инъекций до 1 л

ВФС 42-2195-84
Сульфацил-натрия 300,0 г
Натрия тиосульфата 1,5 г
Раствора хлористоводородной кислоты 1н 3,5 мл
Воды для инъекций до 1 л

Глазные пленки – *Membranulae ophthalmicae*

Глазные пленки (ГЛП) представляют собой твердые пластинки с ровными краями, плоскими поверхностями длиной 6-9 мм, шириной 3-4,5 мм, толщиной 0,35 мм, средней массой 0,015 г, приготовленные из биорастворимых нетоксичных полимеров с лекарственными веществами. Предназначены для введения в конъюнктивальную полость. Это пролонгированная глазная лекарственная форма.

С помощью глазного пинцета ГЛП вводится за нижнее веко, смачивается слезной жидкостью, слегка увеличивается в объеме и фиксируется на слизистой оболочке. Через 7-10 мин ГЛП превращается в вязкий раствор полимера, который равномерно распределяется по передней поверхности глазного яблока и конъюнктиве век в виде тончайшей пленки. Растворимость глазных пленок зависит от состава полимера и может составлять до полутора часов.

Пленкообразователи: Na-КМЦ, ПВС, ПВА, биорастворимая основа ВФС-42-439-75 – это сополимер: акриламида – 60 частей; винилпирролидона – 20 частей, этилакрилата – 20 частей, пластификатор – полиэтиленгликоль дисукцинат (олигоэфир 50).

Технологическая схема получения ГЛП состоит в следующем.

1. Приготовление раствора полимера: в реактор вносят полимер, смешивают с 96% спиртом для разрыхления полимера, добавляют воду, перемешивают и растворяют при температуре 50°C. Получают 16-18% раствор полимера, охлаждают до 30°C. Фильтруют через слой бязи на нутч-фильтре.

2. Приготовление раствора лекарственного вещества: в отдельной емкости готовят раствор лекарственного вещества.

3. Смешивание раствора полимера с раствором лекарственного вещества (1 час). Для удаления пузырьков воздуха раствор центрифугируют 2 часа.

4. Изготовление полимерных пленок производят на специальной машине. На поверхность металлической ленты (барабан), обработанный этанолом и движущейся со скоростью 0,13-0,14 м/мин, наносится два слоя раствора. Раствор проходит через щель, регулирующую толщину пленки. Лента с пленкой подается в сушильную камеру с 5-ю зонами сушки. Ленту нагревают от 40⁰С до 48⁰С и охлаждают до 35⁰С. Пленку сушат до остаточной влажности 10-12%.

5. Снятие пленки с металлической ленты.

Пленка снимается с ленты и накатывается на барабан диаметром 300 мм. Для выравнивания деформированных напряжений пленку оставляют на барабане на 6-8 часов.

6. Разрезание пленки на полосы.

7. Высекание штампами ГЛП.

8. Фасовка в пластмассовые пеналы-дозаторы по 30 шт или контурно-ячеистую упаковку из полихлорвиниловой пленки и алюминиевой фольги по 10 шт. Упаковки укладывают в коробки по 200-100 штук.

9. Радиационная стерилизация γ -лучами дозой 20 кГр или газовая – окисью этилена.

В настоящее время в медицинской практике применяют глазные пленки с дикаином по 0,75 мг; сульфамидазином по 5 мг; пилокарпином, флореналем.

Глазные пленки с пилокарпином -*Membranulae ophthalmicae cum Pilocarpini hydrochlorido*

ВФС 42-441-75

Состав: Пилокарпина гидрохлорида 0,0027 г

Полимера биорастворимого 0,0165 г±10%

Бриллиантового зеленого 0,000003 г.

ПРОИЗВОДСТВО ЭМУЛЬСИЙ И СУСПЕНЗИЙ

Эмульсии и суспензии представляют собой гетерогенные системы, состоящие из двух или более фаз. Имеют поверхность раздела, по которой соприкасаются фазы.

Эмульсии как гетерогенные системы, состоят из двух практически нерастворимых жидкостей, из которых одной, как правило, является вода, а другой – масло. Причем, под маслом понимают не только собственно жирные масла, а и все другие жидкости, не смешивающиеся с водой.

Непрерывная фаза называется дисперсионной средой, а прерывная называется дисперсной фазой.

Суспензии как гетерогенные системы, состоят из жидкости и твердого вещества, нерастворимого в жидкости. Жидкость называется также дисперсионной средой.

Эмульсии и суспензии рассматриваются в заводском производстве вместе, так как для их получения применяется ряд одних и тех же машин; приготовленная эмульсия часто служит лишь основой для распределения в ней как растворимых так и нерастворимых лекарственных веществ. Таким образом, конечными продуктами являются: эмульсии – растворы, эмульсии – суспензии.

Как известно, эмульсии делятся на две категории – разбавленные (содержащие дисперсной фазы менее 0,1%) и концентрированные (с большим содержанием дисперсной фазы). Первые для своего получения не требуют эмульгаторов и, как правило, не применяются в фармации. Вторые – концентрированные, часто применяются в фармации и требуют для своего приготовления наличия трех компонентов: воды, масла и эмульгатора. Причем, в зависимости от применяемого эмульгатора и соотношений фаз можно получать эмульсии типа В/М или М/В.

Эмульгаторы представляют собой поверхностно-активные вещества, снижающие поверхностное натяжение между двумя фазами до возможно низкого предела. Кроме того, эмульгаторы образуют адсорбционные слои на границе раздела между дисперсной фазой и средой и препятствуют слипанию (коалесценции) капелек.

Наибольшее применение в галеновом производстве получили эмульгаторы органического происхождения с большой молекулярной массой, состоящие из полярной и неполярной части.

Полярная часть (COOH, COONa, OH, NH₂ и др.) является гидрофильной, способной растворяться в воде, а неполярная часть (CH₃-, C₂H₅- и др.) является олеофильной, т.е. способной растворяться в жирах, жирных маслах.

Для того, чтобы эмульгатор обладал хорошими эмульгирующими свойствами он должен быть сбалансированным по полярной и неполяр-

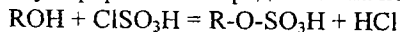
ной части. Например, представим себе бревно, к которому прикреплен с одного конца металлический груз. Последний будет гидрофильной частью. Если груз большой, то бревно потонет, если груз маленький – то оно всплывает полностью. При некоторой величине груза он будет плавать на поверхности. Нечто подобное представляют собой полярные молекулы органических веществ. Возьмем алифатический спирт или кислоту: если полярная часть велика, то эти вещества полностью растворяются в воде и не растворяются в жирных маслах. По мере удлинения неполярной цепочки способность к растворению в воде уменьшается и увеличивается в неполярных жидкостях. Наконец, при очень большой длине неполярной части вещество полностью растворимо в жирах и не растворимо в воде. Наилучшими эмульгаторами являются вещества, у которых такое соотношение между полярной и неполярной частью, что они находятся на поверхности раздела двух фаз, погружившись гидрофильной в воду, а олеофильной – в масло. Хорошими эмульгаторами являются соли высших жирных кислот с числом атомов от C_{12} (лауриновой кислоты) до C_{18} (стеариновой кислоты), у которых полярная часть и неполярная в достаточной мере сбалансированы.

В заводских условиях применяются эмульгаторы, обеспечивающие достаточную сохранность препаратов при хранении и транспортировке.

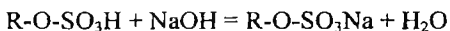
К ним относятся: 1) анионные мыла (натрия лаурилсульфат); 2) катионные (этоний); 3) неионогенные (твин-80, Т-2, крахмал, МЦ, КМЦ) и 4) амфолитные (желатоза, лецитин).

Широко используются комплексные эмульгаторы, такие как № 1 и эмульсионные воски. Эмульгатор № 1 представляет собой сплав натриевой соли сложного эфира серной кислоты и синтетических жирных спиртов C_{16} - C_{20} со свободными спиртами C_{16} - C_{20} в соотношении 1:25. Эмульсионные воски представляют собой сплав (смесь) калиевой соли сложного эфира пирогликолевой кислоты и синтетических жирных спиртов C_{17} - C_{18} со свободными жирными спиртами C_{17} - C_{18} .

Получение эмульгатора № 1. Сначала получают сложный эфир. В котел с мешалкой и паровым обогревом загружают расплавленные синтетические первичные спирты, температуру поддерживают около 45°C и добавляют при помешивании хлорсульфоновую или серную кислоту. Конец сульфирования определяют на полноту растворения в воде.



Для получения натриевой соли в сульфированный продукт добавляют 35% раствор едкого натра. При добавлении щелочи масса быстро загустевает, поэтому нужно хорошее перемешивание.



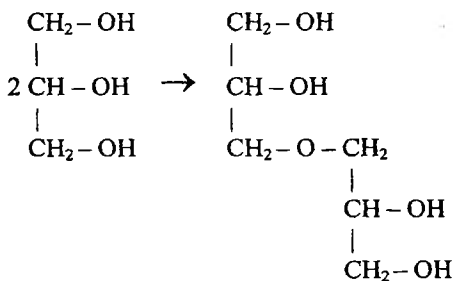
Перемешивание продолжают до получения однообразной массы желтого цвета с рН=6,5-6,9. Избыточная щелочность удаляется лимонной кислотой.

Далее в варочный котел загружают высокомолекулярный спирт, включают мешалку, поднимают температуру до 90°C и небольшими порциями в течение 1 часа прибавляют натриевую соль сложного эфира серной кислоты и высокомолекулярного жирного спирта. Перемешивают еще 1 час и дают отстояться выпавшим неорганическим солям. Нижний слой с неорганическими солями сливают отдельно, а затем основную массу разливают на противни для застывания.

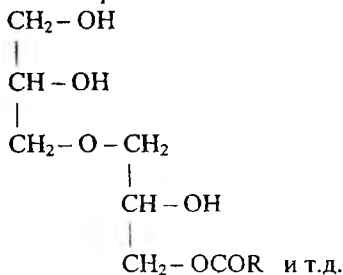
Эмульгирующую способность полученного эмульгатора № 1 определяют следующим образом: 5,0 эмульгатора смешивают с 10-ти кратным количеством воды, подогретой до 70°C. Через 15 минут должна образоваться устойчивая сметанообразная масса. Если масса расслаивается, прибавляют небольшое количество сложного эфира в виде натриевой соли.

Аналогично получают эмульсионные воски, используя пирофосфорную кислоту и едкое кали.

2) Эмульгатор Т-2 представляет собой смесь неполных моно- и диэфиров пальмитиновой и стеариновой кислот с ди- и триглицеринами путем полимеризации под вакуумом глицерина по схеме:



Затем проводится неполная этерификация этих полиглицеринов.



3) Производные триэтаноламина и жирных кислот, например, олеиновой. Широко применяются эмульгаторы пены и твины. Спен представляет собой сложный эфир спирта сорбитана с жирными кислотами. Спен образует эмульсии типа вода в масле, твин – масло в воде. Твин представляет собой сложный эфир полиоксиэтилированного сорбитана с жирными кислотами: лауриновой (твин 20), пальмитиновой (твин 40), стеариновой (твин 60) и олеиновой (твин 80).

Кроме перечисленных эмульгаторов используются еще соли двухвалентных металлов высших жирных кислот, например, кальциевые, цинковые, метилцеллюлоза (МЦ), ацетилфталилцеллюлоза (АФЦ), оксиметилпропилцеллюлоза (ОПМЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ).

Таким образом, для получения эмульсии необходимо наличие, кроме лекарственных веществ, не менее трех компонентов – воды, масла, эмульгатора.

Для получения эмульсии необходимо затратить определенное количество энергии.

В заводских условиях для эмульгирования применяются следующие методы:

1. механическое смешение;
2. размалывание в жидкой среде;
3. диспергирование с помощью ультразвука.

Механическое смешение применяется для веществ, легко образующих эмульсию. Оно проводится в так называемых "пьяных бочках" или закрывающихся сосудах, совершающих поступательно-возвратное движение. Полученные эмульсии таким способом являются грубодисперсными и требуют так называемой гомогенизации, т.е. дальнейшего диспергирования до получения высокой дисперсности фазы.

Конструкции гомогенизаторов бывают различными. Например, они представляют собой устройство, с помощью которого через узкие отверстия продавливается грубодисперсная эмульсия и гомогенизируется.

Имеются еще такие гомогенизаторы, в которых дальнейшее диспергирование производится при помощи центробежной силы. В полый, вращающийся диск, имеющий на поверхности тонкие отверстия или щели, поступает по трубе грубодисперсная эмульсия. Под действием центробежной силы, она продавливается, расплываясь до состояния тумана и гомогенизируется.

Кроме перечисленных аппаратов, для гомогенизации используются коллоидные мельницы.

Методом механического смешения можно получить и высокодисперсные эмульсии, не требующие дополнительной гомогенизации, в так называемых турбинных установках.

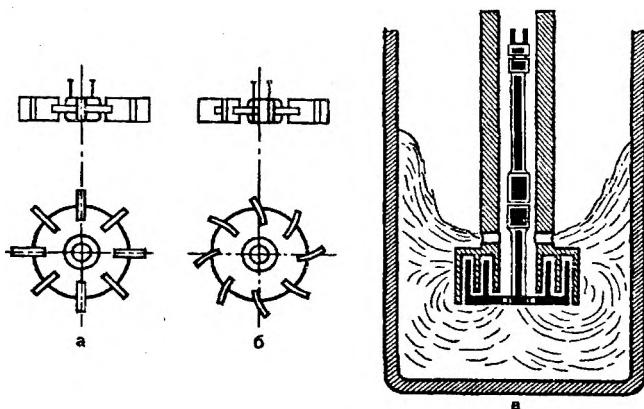


Рис. 3.69. Устройство турбинных мешалок.

а, б – открытого типа; в – закрытого типа.

Высокодисперсионные эмульсии и суспензии получают смешивая фазы турбинными мешалками, обеспечивая турбулентное движение жидкости.

На рис. 3.69 а, б, в изображены турбинные мешалки открытого и закрытого типа с прямыми, наклонными или изогнутыми лопастями.

Лопастей турбинной мешалки закрытого типа изогнуты под углом $45 - 90^\circ$ и заключены в кольца цилиндрического корпуса. При вращении турбины под действием центробежной силы жидкость всасывается через круглое отверстие основания мешалки и выбрасывается через прорези кольца. Скорость вращения турбинной мешалки закрытого типа $1 - 7$ тыс. об/мин.

Для приготовления тонкодисперсных эмульсий, содержащих нерастворимые лекарственные вещества, т.е. эмульсий-суспензий, применяется размалывание в жидкой среде при помощи коллоидных мельниц.

Такие мельницы бывают различных конструкций:

1. Ударная коллоидная мельница (рис. 3.70).

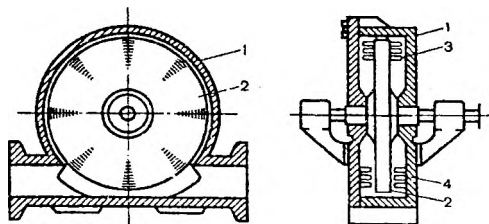


Рис. 3.70. Устройство коллоидной мельницы ударного типа.

1 – корпус; 2 – диск; 3–4 – пальцы.

Ударная коллоидная мельница представляет собой типичный дис- мембратор, т.е. мельницу с одним вращающимся диском. На неподвижном и подвижном дисках укреплены пальцы концентрическими рядами. У основания мельницы укреплены два патрубка. В первый патрубок подается смесь жидких и порошкообразных компонентов или эмульсия с крупноизмельченной твердой фазой. Из второго патрубка вытекает высокодисперсная эмульсия-суспензия.

Измельчение частичек фазы происходит при вращении диска в результате гидравлических сил, возникающих от многочисленных ударов пальцев по жидкости.

2. Фрикционные коллоидные мельницы (рис.3.71).

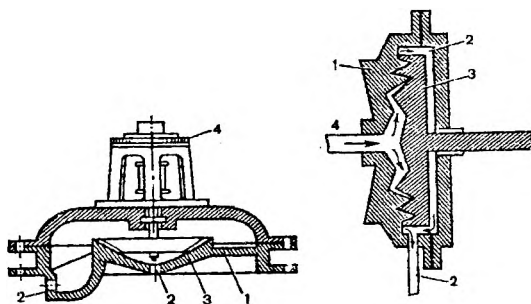


Рис. 3.71. Устройство фрикционной коллоидной мельницы.

1 - основание с коническим гнездом; 2 - отверстие в гнезде; 3 - ротор; 4 - микрометрический винт.

Работают на принципе истирания между гладкими и рифлеными поверхностями, а не удара.

Коллоидная мельница с гладким конусом имеет следующее устройство.

В вогнутом конусообразном статоре на небольшом от него расстоянии точно по центру располагается выпуклый конусообразный ротор. Расстояние между статором и ротором регулируется микрометрическим винтом и составляет не более 0,05 мм. При вращении ротора через отверстие в центре статора всасывается эмульсия и движется к периферии. Крупные частички истираются. Измельченная эмульсия-суспензия вытекает через отверстие в корпусе.

Коллоидная мельница с рифлеными поверхностями измельчает не только истиранием, но и ударами вихревых потоков, возникающих в жидкости от неровной поверхности.

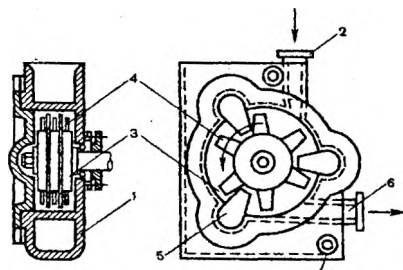


Рис. 3.72. Устройство роторно-бильной коллоидной мельницы.

1 - корпус; 2 - штуцер для ввода суспензии; 3 - ротор; 4 - биллы; 5 - контрударники; 6 - штуцер для вывода готовой продукции.

В роторно-бильной коллоидной мельнице гетерогенная система подается через штуцер 5 в корпус 1. Попадает под биллы 4, укрепленные на роторе 3 и неподвижные контрударника 5. Ряды билл ротора расположены между рядами контрударов. Измельченная эмульсия-суспензия вытекает из штуцера 6.

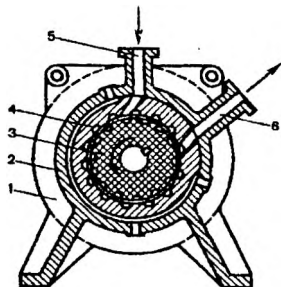


Рис. 3.73. Устройство виброкавитационной коллоидной мельницы.

1 - корпус; 2 - статор; 3 - ротор; 4 - канавки дна поверхности ротора и статора; 5 - штуцер для ввода суспензии; 6 - штуцер для вывода готовой продукции.

На статоре 2 и роторе 3 имеются продольные канавки 4. Суспензия через штуцер 6 выводится из мельницы. При вращении ротора со скоростью 18 тыс. об/мин. суспензия, двигаясь от канавок ротора к канавкам статора приобретает высокочастотные колебания, близкие к ультразвуку и диспергируется до размера частиц дисперсной фазы 1 мкм.

Наиболее широкое распространение при диспергировании эмульсий, суспензий, а также линиментов и мазей получили роторно-пульсационные аппараты, сокращенно РПА. Они бывают погруженного типа, вмонтированного в аппараты и проточного типа.

РПА проточного типа изображен на рис. 3.74.

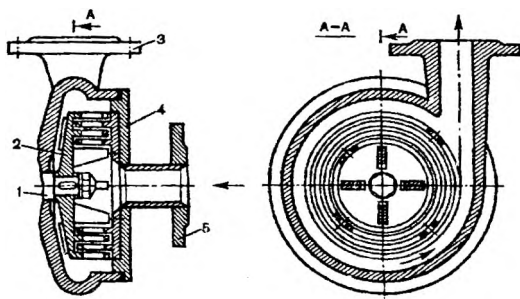


Рис. 3.74. Устройство РПА проточного типа.

1 – приводной вал; 2 – ротор; 3 – патрубок выхода суспензии; 4 – крышка-статор; 5 - патрубок входа.

В корпусе РПА вращается ротор 2, который как и статор выполнен в виде соосных и перфорированных цилиндров. Отверстия в роторе и статоре могут быть круглой, овальной или другой формы. На роторе имеется четыре радиальные лопасти. Суспензия подается в РПА через патрубок 5 и выводится через патрубок 3.

В РПА измельчение дисперсной фазы как и в коллоидных мельницах происходит за счет ударов и растираний при высокой частоте гидравлических ударов.

3. Диспергирование с помощью ультразвука. Ультразвук представляет собой звуковые колебания с частотой колебаний более 20 000 герц, т.е. более 20 кГц. Герц – единица частоты колебаний, представляющая собой одно полное колебание в секунду. Ультразвуковые колебания не слышны для человеческого уха, так как оно воспринимает всего лишь частоты от 40 герц до 18 000 герц. Такая ограниченная область частот имеет положительное свойство, так как в окружающем мире много ультразвуковых волн и мы непрерывно слышали бы шум.

Ультразвуковые колебания отличаются от звуковых не только частотой, но и прямолинейностью распространения. Они не могут огибать предметы, как это делают звуковые волны.

Ультразвук можно получить с помощью механических и электро-механических излучателей.

Механическим излучателем является сирена или ультразвуковой свисток, по принципу работы, напоминающий обыкновенный свисток (рис. 3.75).

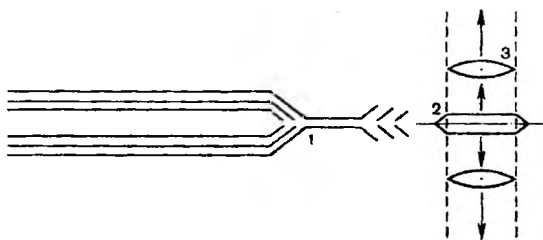


Рис. 3.75. Жидкостный свисток.

1 – сопло; 2 – вибрационная пластинка; 3 – потоки ультразвука.

В фармацевтической практике применяется жидкостный свисток, способный давать невысокую частоту ультразвука – до 30 кГц.

Механический излучатель представляет собой пластинку 2, помещенную в ванну с жидкостью. Возле пластинки укрепляется труба с соплом 1, по которой подается другая жидкость под давлением и вызывает колебания пластинки. Под действием потоков ультразвуковых колебаний 3 происходит быстрое эмульгирование.

Электромеханические излучатели бывают двух типов: пьезоэлектрические (электрострикционные) и магнитострикционные.

Общей составной частью электромагнитных излучателей является генератор высоких частот.

Электрострикционный излучатель работает на принципе изменения размеров некоторых кристаллов, например: кварца, сегнетовой соли, цинковой обманки, турмалина и др. под действием переменного электрического поля. Если к пластинке подвести напряжение к двум плоскостям, то она изменит свои размеры, будет растягиваться, если снять напряжение, то она примет исходное положение. Если полюса тока поменять местами, то она будет сжиматься, а снять напряжение – пластинка вернется в исходное положение. Таким образом, если к двум плоскостям пластинки подвести переменный электрический ток, то пластинка будет растягиваться и сжиматься в такт изменения движения тока, т.е. в такт частоты тока или электрического поля.

Таким образом, кристалл кварца преобразует электрические колебания в ультразвуковые.

Меняя частоту генератора можно заставить колебаться пластинку с различной частотой, причем отдача мощности будет максимальной, если частота генератора совпадает с собственной частотой колебания пластинки.

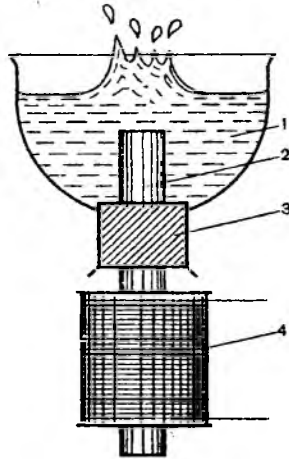


Рис. 3.76. Устройство магнитострикционного излучателя.

1 — сосуд; 2 — никелевый стержень; 3 — муфта; 4 — обмотка для пропускания переменного тока.

Магнитострикционный излучатель работает (рис. 3.76) на принципе изменения размеров некоторых металлов, например, никеля под действием переменного магнитного поля. Конструктивно магнитострикционный излучатель представляет собой стержень с катушкой на одном из концов стержня. Выводы катушки подсоединяются к генератору. В катушке возникает высокочастотное магнитное поле, под действием которого изменяются размеры никелевого стержня.

При эксплуатации магнитострикционного излучателя следует иметь в виду, что он быстро нагревается и поэтому его надо охлаждать. Способность тока высокой частоты нагреть металлы используется в технике для закалки.

Механизм действия ультразвука на жидкость и гетерогенную систему следующий. Одно полное колебание ультразвука можно разложить в виде синусоиды. Если излучатель ультразвука поместить в сосуд с жидкостью, она начинает подвергаться воздействию переменного давления. В спокойном состоянии давление в сосуде определяется давлением воздуха и собственного гидростатического давления жидкости. Представим себе, что это давление равно 1 атм. Кроме того, представим, что ультразвук обладает интенсивной мощностью, способной создать давление в 2 атм. В первые 90°C колебания, или в первую четверть волны давление ультразвука будет нарастать до максимума. В это время жидкость будет испытывать максимальное давление равное сумме $(1+2=3)$ атм. Затем давление ультразвука начнет падать до 0, затем далее падать и через вторую половину колебания оно достигнет -2 атм. В этот

момент жидкость будет испытывать давление, равное $1 + (-2) = -1$ атм. Жидкости практически не реагируют на давление, они несжимаемы, однако весьма чувствительны к растяжению. При растяжении жидкости образуется много пузырьков и разрывов. Они называются кавитации, а эффект образования пузырьков под действием ультразвука называется кавитационным эффектом. Внешне кажется, что жидкость кипит при комнатной температуре.

Как только отрицательное давление снимается, пузырьки захлопываются. Причем, в момент захлопывания развивается очень большое местное давление, которое достигает сотен атмосфер. Если в пузырьках оказались какие-то частицы, то они измельчаются под действием этих сил.

Кроме того, при кавитации в пузырьках возникают электрические явления, разряды, вызывающие свечение воды.

Таким образом, благодаря кавитационному эффекту ультразвук способен диспергировать как жидкие, так и твердые тела.

Впервые получили эмульсии под действием ультразвука в 1927 году Wood и Loomis. Такие эмульсии получили название озвученных эмульсий и суспензий или реверзибельных эмульсий и суспензий.

Особенностью ультразвуковых эмульсий является то, что они являются очень высоко дисперсны. Например, с помощью ультразвука была получена суспензия камфоры настолько высоко дисперсна, что стала пригодной для внутривенного введения.

Размер частичек дисперсной фазы составляет менее 1,5 мкм (тысячная доля мм).

Второй особенностью является то, что реверзибельные эмульсии и суспензии весьма устойчивы, благодаря высокой дисперсности.

Третьей особенностью является то, что они получают быстро в течение от нескольких минут до часа.

Четвертой особенностью является то, что озвученные эмульсии и суспензии являются стерильными. Микроорганизмы также разрываются на куски под влиянием кавитационного эффекта.

Другие направления применения ультразвука в фармации.

Стерилизация с помощью ультразвука имеет преимущества перед термической стерилизацией, так как требует меньше времени и исключает воздействие высоких температур, что имеет большое значение при стерилизации термолабильных веществ, дает возможность стерилизовать большие количества жидкости.

Фальковская указывает, что с помощью ультразвукового генератора с частотой 46 кГц, интенсивностью 2 Вт/см² полная стерильность воды достигается через 5 секунд.

Однако Эльпинер отмечает, что используемые лабораторные мощности ультразвука при небольших экспозициях (1-5 минут) не обес-

печивают полной стерилизации воды. Полный стерилизующий эффект получается при добавлении в воду небактерицидных доз антисептиков.

Следует иметь в виду, что при озвучивании воды, в ней образуются нежелательные продукты, свободные радикалы, азотная и азотистая кислоты, высшие перекиси водорода и т.д.

"Озвучивание" глазных капель 0,25% раствора сульфата цинка, 1% раствора платифиллина в течение 8-10 минут делает их стерильными (част. 490 кГц, интенсивность 20 Вт/см²).

Водные извлечения, "озвученные" в течение 10 минут при этих же условиях можно сохранять не 3-4 дня, как обычно, а 3-6 месяцев.

Ультразвук может использоваться для мытья посуды. Диспергирующее и эмульгирующее действие ультразвука интенсифицирует процесс мойки и устраняет необходимость механической обработки ершами.

Ультразвук нашел еще недостаточное применение для ускорения процессов экстрагирования и увеличения выхода действующих веществ.

В 1951 г. Specht при помощи ультразвука увеличил выход горечей из хмеля на 30%.

Экспериментальными работами ученых показано, что при получении настоек из корневищ валерианы, листьев наперстянки и др. ультразвук позволяет сократить процесс с 7 дней до 2 часов. С помощью ультразвука (озвучивание сырья) можно получить настойки белладонны, наперстянки, опия, хины в течение 15-20 минут. Озвученные настойки соответствовали требованиям фармакопеи.

Ультразвук, кроме положительных качеств, обладает одним отрицательным качеством, мешающим широкому внедрению его в фармацевтическую практику. Ультразвук разрушает многие лекарственные вещества. Например, под действием ультразвука из йодида калия выделяется свободный йод, перманганат калия восстанавливается до двуокиси, желатин изменяется в свойствах, снижается способность к застыванию, разрушаются ферменты, витамины, гормоны и другие вещества. Однако при умеренном озвучивании такие препараты как хлорид натрия, хлорид кальция, тиосульфат натрия, фенол не изменяются.

Растворы резорцина, адреналина, новокаина, ПАСК, салицилата натрия подвергаются быстрому окислению.

Растворы сульфатов магния и цинка легко гидролизуются, а в пересыщенном растворе глюконата кальция уменьшается его растворимость.

Частная технология эмульсий и суспензий

97 % объема производства всех эмульсий составляют стрептоцидовая и синтомициновая эмульсии.

1. Синтомициновая эмульсия – Emulsum Synthomycini 1%, 5% aut 10%
Линимент синтомицина – Linimentum Synthomycini 1%, 5% aut 10%

Состав по ГФ IX: синтомицина	1,0	5,0	10,0 г
масла касторового	20,0	20,0	20,0 г
эмульгатора № 1	4-6	3-5	3-5 г
кислоты сорбиновой или салициловой	0,125	0,125	0,125 г
Na-КМЦ	2,19	2,1	1,195 г
глицерина	50,0	50,0	50,0 г
воды до	100,0	100,0	100,0 г.

Выпускается также линимент синтомицина 1% с новокаином 0,5%.

Сорбиновая кислота $\text{CH}_2\text{=CH=CH=CH=CH=COOH}$ (2,4 гексадиеновая кислота) -консервант различных пищевых продуктов. Растворима в воде – 0,16 г, в этаноле – 14,5 г. Безвредная доза сорбиновой кислоты (ВОЗ) – 12,5 мг/кг массы тела.

В ГФ IX синтомициновая эмульсия названа линиментом в связи со сметанообразной консистенцией, и названа неудачно.

Получение: синтомицин растирают с касторовым маслом и в нем растворяют консервант – сорбиновую или салициловую кислоту. Полученную суспензию гомогенизируют на коллоидной мельнице.

В отдельном котле с турбинной мешалкой в воде с глицерином растворяют Na-КМЦ и эмульгатор при температуре 60-70⁰С и перемешивают до образования сметанообразной массы. Определяют рН и доводят до 5,0-5,9 лимонной кислотой или гидрокарбонатом натрия (при этом рН водная эмульсия более устойчива). Затем при быстром перемешивании в котел вносят гомогенизированную суспензию синтомицина в касторовом масле и перемешивают полчаса.

После вторичного определения рН (должно быть 5,4-7,0) готовую эмульсию быстро охлаждают, не прекращая перемешивания, а затем расфасовывают в оранжевые стерильные банки (1% по 20, 25, 30 г, 10% – по 30 г).

Применяют при гнойничковых поражениях кожи, фурункулезе, карбункулах, гнойных ранах, ожогах, незаживающих язвах, в офтальмологии.

Стрептоцидовая эмульсия – Emulsum Streptocidi 5%.

Линимент стрептоцида – Linimentum Streptocidi 5%.

Состав по ГФ IX:

стрептоцида белого	5,0 г
рыбьего жира	34,0 г
эмульгатора № 1	5,0 г
бутилоксианизола	0,03 г
твина-80 или Na-КМЦ	1,68 г
воды очищенной до	100,0 г.

Бутилоксианизол [смесь 3(трет-бутил-4оксианизол) и 2 трет-4-тилоксианизол 2] очень хорошо растворим в жирах, термически устой-

чив, широко используется для стабилизации различных жиров в пищевой промышленности, задерживает окислительную порчу жиров.

Получение: Стрептоцид растирают с небольшим количеством рыбьего жира и добавляют остальной жир. Бутилоксианизол растворяют в рыбьем жире. Суспензию гомогенизируют в коллоидной мельнице. К полученной суспензии добавляют водный раствор эмульгатора № 1 и твина-80 или Na-КМЦ при энергичном перемешивании до получения устойчивой эмульсии. Фасуют по 30,0 и 50,0 г.

Хранят в склянках оранжевого стекла в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 1 год.

Применяют для профилактики раневой инфекции, лечения инфицированных ран и переломов, для профилактики гнойных осложнений при оперативных вмешательствах, ожогов, трещин.

Рыбий жир является дефицитным продуктом. Замена рыбьего жира на минеральные или растительные масла ничего не дала. При хранении наблюдается рост кристаллов стрептоцида. Разработан новый состав линимента: глицерин, стрептоцид растворимый 5%, эмульгатор № 1, вода.

Глицерин смешивают с расплавленным эмульгатором № 1, к смеси прибавляют водный раствор стрептоцида, смесь при повышенной температуре эмульгируют. Срок годности 2,5 года.

Эмульсия нафталанской нефти – Emulsum Naphthalani

Состав: нафталанской нефти	10,0 г
гидроксида калия	0,8 г
воды очищенной	89,2 г

Получение: КОН растворяют в воде и смешивают с нафталанской нефтью в турбинной мешалке. Получается эмульсия типа М/В. Эмульгатором служат калиевые соли нафтенных кислот.

Применяется при ожогах, радикулите, воспалительных заболеваниях суставов, кожи, мышц.

Эмульсия альбихтола – Emulsum Albichtoli

Состав:

альбихтола	10,89 ч
калия гидроксида	0,175 ч
мыла зеленого	1,25 ч
эмульгатора № 1	2,0 ч
воды очищенной	88,0 ч

Получение: Растворяют в воде гидроксид калия (КОН), мыло зеленое, эмульгатор № 1 и этот раствор подают в турбинную мешалку в одну трубу, а во вторую падают альбихтол. При вращении турбины образуется эмульсия М/В.

Альбихтол – смесь гомологов тиофена с предельными углеводородами.

Применяется при педикулезе.

Новоцилин – *Novocillinum*. Это суспензия новокаиновой соли пенициллина в персиковом масле со стабилизатором – стеаратом кальция (олеофильный эмульгатор). В 1 мл суспензии содержится 300 тыс. ЕД пенициллина и 0,12-0,13 г новокаина основания. Препарат представляет собой белую или желтоватую массу, иногда расслаивающуюся при хранении. Ампулы перед употреблением немного подогревают и интенсивно перемешивают. Выпускается в ампулах по 5 мл и применяется только для внутримышечных инъекций.

Новоциллин относится к препаратам пролонгированного действия. Это достигается за счет медленного всасывания в кровь новокаиновой соли пенициллина, так как последняя плохо растворима в воде. Препарат обеспечивает лечебное действие на протяжении 48 часов после введения.

Кроме масляной эмульсии выпускается новоциллин, где растворителем является вода. Во флакон, содержащий сухую новокаиновую соль бензилпенициллина вводят стерильным шприцем 2 мл стерильной воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида и интенсивно встряхивают. Образующуюся суспензию быстро набирают в шприц и вводят глубоко в мышцы.

Бийохинол – *Biiochinolum*. Препарат представляет собой 8% взвесь хинина йодвисмутата в персиковом масле. Применяется при лечении всех форм сифилиса, внутримышечно по 3 мл один раз в три дня.

Суспензия гризеофульфина – *Suspensio Griseofulvini* 1%.

1,0 г суспензии содержит 0,01 г гризеофульвина. Сладко-горькая суспензия с запахом мятного масла. При стоянии расслаивается. Применяется в детской практике при грибковых заболеваниях кожи, волос, ногтей. Применяется по 1 десертной ложке 3 раза в день.

Суспензия зимозана – *Suspensio Zymosani* 0,1 %.

Суспензия полисахаридов, получаемых из культуры пекарских дрожжей *Saccharo mices cerevisiae*, 1:1000 в изотоническом растворе натрия хлорида.

Суспензия белого цвета, при стоянии оседает. Является неспецифическим стимулятором лейкопоэза. Применяют при лечении больных злокачественными новообразованиями, для защиты органов кроветворения при лучевой терапии. Вводят внутримышечно по 1-2 мл через день. Курс лечения составляет 5-10 инъекций. 1 мл содержит 0,001 – 0,002 г зимозана.

Линимент Алоэ – *Linimentum Aloes*.

Состав:

сока алоэ консервированного	78,0 г
касторового масла	11,0 г
эмульгатора № 1	11,0 г
эвкалиптового масла	0,1 г.

Получение: расплавляют эмульгатор № 1 при температуре 70°С и добавляют нагретое до 70°С касторовое масло, затем сок алоэ, перемешивают,

Содержит биостимулятор. Фасуют по 30,0 и 50,0 г. Применяют наружно для смазывания с целью предупреждения и лечения поражений кожи при лучевой болезни.

Суспензия нитазола – *Suspensio Nitazoli* 2,5%.

Состав:

нитазола	2,5 г
МЦ или Na-КМЦ	3,0 г
эмульгатора № 1	2,0 г
глицерина	5,0 г
воды очищенной	87,5 г

Применяют для лечения трихомониаза у мужчин и женщин.

ЗАВОДСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МАЗЕЙ

МАЗИ – Unguenta представляет собой лекарства для наружного применения, мягкой консистенции. Название мази происходит от лат. ungere – намазывать, натираться благовониями.

Как вам известно, мази являются одними из самых древних лекарств. В зависимости от характера лекарственных веществ, входящих в мазь, последняя может оказывать местное или резорбтивное действие.

Производство мазей в заводских условиях основывается на тех же теоретических положениях, что и в аптечных условиях. Вместе с тем, в заводском производстве мазей имеются и отличия. Прежде всего это касается номенклатуры. В заводских условиях готовятся только те мази, срок годности которых составляет не менее 1-3 лет. Кроме того, при производстве мазей применяется ряд аппаратов для перемешивания мазей, гомогенизации, что позволяет получить более качественную мазь и повысить производительность труда.

Мази следует рассматривать как сложный комплекс лекарственных веществ с мазевой основой. Терапевтический эффект мази зависит от физических и химических свойств лекарственных веществ, степени дисперсности, структурно-реологических свойств мазей, технологических приемов, способа нанесения мази и т.д. Мазевая основа принимает участие в фармакодинамике мази, влияет на качественное и количественное действие мази. Иногда одна мазевая основа является готовым лекарственным средством, например, паста ИЭР-2, представляющая собой сплав: 20 частей парафина, 15 частей церезина и 65 частей вазелинового масла. Применяется для предохранения кожи рук от профессиональных заболеваний при соприкосновении со слабыми водными растворами кислот и щелочей.

К мазевым основам предъявляются следующие требования:

1. Мазевые основы должны быть мягкой консистенции и иметь свойства скользкости;
2. Мазевые основы должны быть индифферентными и не иметь раздражающих свойств;
3. Мазевые основы должны быть стойкими, не изменяться под влиянием внешних факторов, лекарственных средств;
4. Мазевые основы должны хорошо смешиваться с различными лекарственными веществами, входящими в состав мази и, в частности, с водой;
5. Мазевые основы должны быстро и полностью всасываться организмом, за исключением покровных мазей;
6. Мазевые основы должны легко смываться.

В настоящее время нет основы, которая удовлетворяла бы всем предъявляемым требованиям.

В фармацевтической практике применяется более 100 различных основ и примерно такое же количество ПАВ. Рассматривать такую большую группу можно только на основе классификации. Современная классификация, весьма близкая к классификации фармакопеи США следующая:

1. гидрофобные
2. абсорбционные типа в/м
3. водосмывные типа м/в (эмульсионные и суспензионные)
4. водорастворимые.

К гидрофобным основам относятся жиры, жирные масла животного и растительного происхождения и гидрогенизированные жиры. Они представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. К положительным свойствам этой группы веществ относится их индифферентность, хорошая всасываемость, удовлетворительное смешивание с лекарственными веществами и сравнительно хорошая смываемость. Однако, основы этой группы являются химически не устойчивыми веществами. При хранении они быстро прогоркают и раздражают кожу.

Хранение жиров при низкой температуре в темном месте способствует повышению сроков годности.

К первой группе относятся также жироподобные вещества животного происхождения, например, воски животного происхождения. Эта группа веществ в химическом отношении более стойка, дольше сохраняется, не раздражает кожу.

К этой же группе относятся и жироподобные вещества минерального происхождения, например, парафины, представляющие собой предельные углеводороды, получаемые из нефти – вазелин, парафин, нафталан и др. В химическом отношении они чрезвычайно устойчивы, не изменяются при хранении. Данные вещества не всасываются кожей, поэтому могут применяться только для поверхностного действия. Некоторые, например, парафин обладают раздражающими свойствами на кожу, кроме того, парафины очень плохо отмываются с поверхности кожи и тканей. Вазелиновые основы снижают антисептическое действие фенола, борной кислоты, кератолитическое действие салициловой кислоты, эффективность сульфаниламидных препаратов, антибиотиков.

Эмульсионные основы представляют собой высококонцентрированные эмульсии типа в/м и м/в. Большое значение имеют эмульсии типа в/м. Появление эмульсионных основ вызвано необходимостью экономии жиров.

Впервые они были получены для замены жиров во время Великой Отечественной войны 1941-1945 г.г. В тот период потребность в жирах только для пищевых целей была высока, собственно жиров не хватало.

В последние десятилетия наметилась тенденция к отказу от применения жиров и их производных, как ценных пищевых продуктов для технологических целей, в том числе и для приготовления мазей. На тех-

нические нужды расход жирных масел больше, чем продается через государственную торговлю.

Фармакопей США и Англии еще в 1953-55 годах исключили из списка мазевых основ природные жиры. Сделать это удалось благодаря включению в ассортимент мазевых основ ПЭО, высокомолекулярных жирных спиртов и других продуктов химического синтеза.

Ко второй группе относятся абсорбционные мазевые основы, образующие эмульсии типа в/м. Это прежде всего ланолин, фракция ланолина – спирты шерстного воска, гидрофильный петролятум, фитостериновая основа, мазевые основы эмульсионного типа в/м.

Для получения эмульсионных основ используют минеральные масла, например, вазелиновое или турбинное, небольшие количества воска, ланолина, жирных масел и т.д., воду и специально приготовленные эмульгаторы. Чаще всего в эмульсионных основах используют как эмульгаторы кальциевые и цинковые соли жирных и смоляных кислот. Другими словами, цинковые и кальциевые мыла являются эмульгаторами.

Эти основы имеют красивый кремообразный вид, хорошо растираются, лучше освобождают лекарственные вещества, довольно стойкие, инкорпорируют до 50% воды, смягчают кожу. Однако задерживают респирацию кожи и плохо смываются.

На базе спиртов шерстного воска предложена абсорбционная основа:

Спиртов шерстного воска	6 ч
Церезина	24 ч
Вазелина	10 ч
Масла вазелинового	60 ч.

Эта основа поглощает 150% воды.

Фитостериновая основа является продуктом гидролиза сосновой древесины, содержит до 60% стеринов. Основу получают следующим образом: 12-15 ч фитостерина смешивают с 85-88 ч воды и нагревают 4-6 часов при температуре 80°C. Получается мазеобразная масса. Применяется самостоятельно и вместе с лекарственными веществами для лечения кожных заболеваний, в частности, экзем.

К третьей группе мазевых основ относятся водосмывные эмульсионные мазевые основы. Это эмульсии типа м/в. Характеризуются легкой отдачей лекарственных веществ, легко смешиваются с водными растворами лекарств и выделениями ран, не препятствуют их испарению, характеризуются охлаждающим действием. Эти основы могут наноситься на большие поверхности кожи, так как не влияют на респирацию кожи. Легко смываются, более дешевы по сравнению с безводными мазевыми основами. Для их получения используют эмульгаторы: Na и K мыла, Na

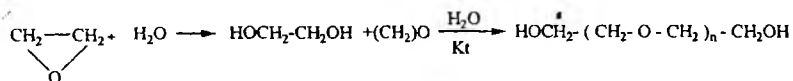
и К соли сульфозэфиров высших спиртов цетилового, лауринового и др., твинны, высшие жирные спирты. Следует помнить, что глицерин способствует образованию мази м/в.

Для повышения устойчивости основы и образования защитной пленки на поверхности раздела фаз применяются комплексные эмульгаторы: в/м и м/в, например: Lanette Wachs (цетостеариловый спирт – 9 ч, Na-цетостеарилсульфат – 1 ч). В качестве масел используют: вазелин, вазелиновое масло, как консервант – нипагин, нипазол.

Бентонитовые основы готовят из глин на воде в количестве 70-80% с глицерином до 10%. Свое название получили от форта Бентон в штате Вайоминг (США). Бентонит – это алюмосиликат $Al_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot nH_2O$. Бентонитовые глины обладают высокой дисперсностью, гидрофильностью и химической индифферентностью.

IV группа. Водорастворимые мазевые основы.

Полиэтиленоксидные основы. В 1859 г Вюрцем был впервые получен жидкий продукт полимеризации окиси этилена, а в 1877 г – получена белая кристаллическая масса с температурой плавления $50^{\circ}C$, растворимая в воде, с М.м. = 4000, 1500, 400.



Применяется в фармации с 1959 г. В СССР синтезирована в 1954 г. М.Х. Глузман и Б.И. Дашевской. Эта основа нейтральна, не токсична, устойчива к микрофлоре, можно вводить воду, серу, деготь, сульфаниламиды и другие вещества.

Несовместима с резорцином, фенолом, танином, йодидами, салицилатами, пенициллином, солями серебра, йодом, сулемой и др.

Мазевые основы эфиров целлюлозы. 3-5% гель метилцеллюлозы – мазевая основа с пировиноградной кислотой для лечения ожогов; с вазелином образует эмульсию типа м/в.

Мази на метилцеллюлозе отдают лекарственные вещества лучше, чем жировые и имеют другие положительные качества.

Гель Na-КМЦ получают медленным растворением в воде с глицерином при температуре $80-90^{\circ}C$. Предложен для замены жиров и эмульгатора № 1. Другие коллоидные гели, такие как крахмальная слизь, желатиновый гель, трагакантовый глицерогель, пектиновый, имеют экстраординарное значение.

Получение эмульгаторов. В основе лежит реакция омыления жирных масел и образование соли или взаимодействие смоляных кислот с оксидами цинка или кальция. Например, для получения эмульгатора ЦАНИИ № 1 в варочный котел помешают 50 ч растительного масла (лучше льняного) и прибавляют взвесь 18 ч оксида цинка в 7-8 ч воды и

нагревают при перемешивании при температуре 110-120⁰С до полного омыления и получения цинкового мыла.

Получение эмульгатора ЦАНИИ № 3.

Состав:

оксида кальция	1,5 ч
канифоли	5,5 ч
минерального масла	20,0 ч

Оксид кальция предварительно растирают и смешивают с 5 частями воды и пропускают через марлю. Канифоль растворяют в 20 ч вазелинового масла, подогретого до 80-90⁰С. После охлаждения раствора канифоли в масле до комнатной температуры при постоянном перемешивании приливают небольшими порциями известковое молоко.

Канифоль – это смола, состоящая из смоляных (резиноловых) кислот состава $C_{19}H_{29}COOH$ и содержит в частности абиетиновую и д-пимаровую кислоты. Эти смоляные кислоты и образуют с оксидом кальция соли, которые является эмульгатором типа в/м, т.е. эмульгатором второго рода.

Качество полученного эмульгатора определяется следующим образом: 5,0 г эмульгатора тщательно смешивают в ступке с 16,0 г минерального масла и постепенно небольшими порциями прибавляют воду из мерного цилиндра. Эффективность эмульгатора определяется частным от деления количества связанной воды в мл на количество масла в граммах. Она должна быть равна 4,6-5, т.е., эмульгатор должен связывать примерно пятикратное количество воды. В случае пониженной эмульгирующей способности делают перерасчет при изготовлении мази.

Для производства эмульсионных основ применяются и другие эмульгаторы, например: Т-1, Т-2 и другие.

Эмульсионные основы готовят по следующим прописям:

минерального масла	30 ч
цинково-жирного эмульгатора	5 ч
воска	2 ч
воды	53 ч

На этой основе, в частности готовится 10% цинковая мазь.

Эмульсионные основы, предложенные Е.Н. Кутумовой и др.

1. подсолнечного масла	22 ч
цинково-жирного эмульгатора	7,5 ч
воска	0,5 ч
воды	50 ч
2. вазелина	60 ч
эмульгатора Т-2	10 ч
воды	30 г.

Используется для замены свиного жира в серной мази и др.

Эмульсионная основа ЦАНИИ № 3, представляет собой эмульсию воды (42,5%) в минеральном масле, полученную при помощи резината кальция или эмульгатора № 3.

Имеются еще различные варианты прописей эмульсионных основ.

Получают эмульсионные основы следующим образом:

1. Все жирные компоненты сплавляют или смешивают вместе с эмульгатором, затем в расплавленную жирную смесь прибавляют по частям воду, интенсивно перемешивают до образования эмульсии и охлаждают.

2. К эмульгатору добавляют подогретую воду, затем масло и смесь перемешивают до образования эмульсии.

Эмульсионные основы обладают рядом положительных свойств:

1. Сокращают расход жиров для производства мазей.
2. Не обладают раздражающими свойствами, дают возможность диспергировать в ионное или молекулярное состояние как жиро-, так и водорастворимые вещества.

3. Они легко отдают введенные лекарственные вещества.

4. Хорошо всасываются кожей.

Эмульсионные основы имеют и весьма существенные недостатки: при хранении, в процессе старения происходит расслаивание эмульсии и выделение воды. Если расслаивание мази происходит после нанесения на кожу, то выделившаяся вода вызывает размягчение кожи, т.е. мацерирование, что может привести к обострению воспалительного процесса, а не лечению его.

В последние годы более широко используется новый тип полимерных соединений, известных под названием полиорганосилоксанов. По химической структуре они представляют собой высокомолекулярные кремнийорганические соединения, цепи или кольца которых состоят из чередующихся атомов кремния и кислорода. Остальные валентности кремния имеют органические радикалы – метильные, этильные, фенильные.

Полиметилсилоксановые жидкости различной вязкости в качестве компонентов основ для мазей и линиментов были всесторонне изучены американскими исследователями.

В СССР были изучены и выпускались полиметил-, полиэтил- и полифенилметилсилоксаны.

Свойства полиорганосилоксановых жидкостей показали, что они могут исключить использование жирных масел при изготовлении мазей.

С 1965 г Фармакопейным комитетом СССР было разрешено применение полиэтилсилоксановых жидкостей соответствующей степени полимеризации под названием "Эсилон-4" и "Эсилон-5".

Данные жидкости не токсичны, не обладают раздражающими свойствами, также как жиры и жирные масла очень мало влияют на газообмен и теплообмен через кожу человека, обладая преимуществом в этом отношении перед вазелином и вазелиновым маслом, которые в значительной степени задерживают газообмен через кожу и нарушают теплообмен.

Жидкости "Эсилон-4" и "Эсилон-5", как и другие производные силиконовых жидкостей, совершенно не смешиваются с водой, спиртом, глицерином и другими гидрофильными жидкостями, но смешиваются во всех отношениях с эфиром, хлороформом и другими органическими растворителями. Однако жидкости "Эсилон-4" и "Эсилон-5", в отличие от других производных силиконовых жидкостей, проявляют лучшую совместимость с разнообразными жировыми, жироподобными и углеводородоподобными компонентами мазей и линиментов.

Жидкости "Эсилон-4" и "Эсилон-5" используются для изготовления безводных, эмульсионных мазей и линиментов. Указанные препараты обладают повышенной устойчивостью при хранении и хорошо отдают лекарственные вещества.

По физико-химическим свойствам мази классифицируются на 2 группы:

1. Однофазные мази, т.е. гомогенные системы, которые состоят из одной основы (вазелин) или смеси основ – сплава (твердых веществ с маслами и жироподобными веществами), в которых в растворе могут находиться лекарственные средства. Однофазные мази бывают:

- а) мази – сплавы;
- б) мази – растворы;

в) экстракционные мази, которые представляют собой основу, которая содержит извлеченные вещества из растительных и реже животных тканей.

2. Многофазные мази, т.е. гетерогенные системы, которые состоят из двух и более фаз и имеют поверхность раздела.

Двухфазные мази называются тритурационными, когда твердая дисперсная фаза находится в мелко растертом состоянии, и эмульсионными, когда представляет собой эмульсии типа м/в или в/м. Мази-эмульсии типа м/в являются грубодисперсными и обладают охлаждающими свойствами.

Многофазные мази представляют собой дисперсные системы смешанного типа, которые содержат в качестве дисперсной фазы твердые и жидкие вещества.

Технологическая схема производства мазей зависит от типа мази.

При приготовлении мазей-сплавов она состоит в основном из следующих операций:

- 1. Сплавление составных частей;

2. Процеживание или фильтрование сплава;
3. Гомогенизация (не всегда).

Сплавление веществ производят в мазевых котлах (рис. 3.77).

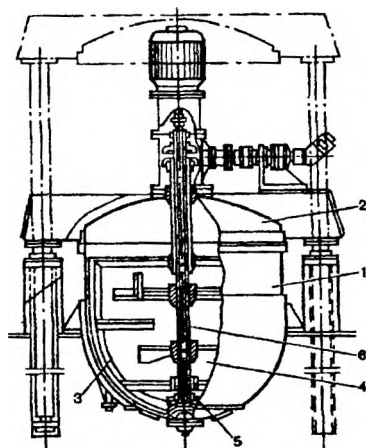


Рис. 3.77. Устройство реактора-смесителя.

1 – корпус; 2 – крышка; 3, 4, 5 – мешалки (якорная, лопастная, турбинная), 6 – паровая рубашка корпуса.

Это цилиндрический луженый или эмалированный котел с паровым обогревом. Котлы снабжаются мощной якорной или планетарной мешалкой. При получении мазей-сплавов соблюдают правило: сначала плавят наиболее высокоплавящиеся компоненты, а затем остальные по мере уменьшения температуры плавления. Это дает возможность избежать лишнего перегрева.

Если одно вещество сплава имеет очень высокую температуру плавления, то этот компонент выгоднее расплавлять отдельно и затем после смешивания с небольшим количеством другого компонента смесь прибавлять к основе.

Если разница в температуре плавления компонентов невелика, порядка 10-30⁰С, то компоненты можно плавить вместе сразу.

Иногда нужно некоторые компоненты мазей выплавлять из тары, например, бочек, чтобы загрузить их в котел. В таких случаях можно пользоваться паровой иглой или электропанелью для плавления основ, изображенную на рис. 3. 78.

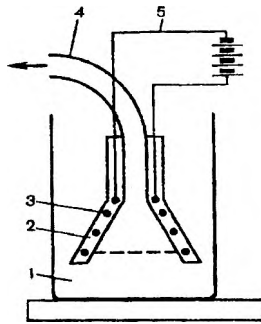


Рис. 3.78. Устройство для плавления мазевых основ (схема).

1 – емкость с мазевой основой; 2 – воронка с фильтром и кожухом; 3 – нагревательные элементы; 4 – шланг для передачи мази в емкость; 5 – источник тока.

Это особенно важно зимой, когда безводный ланолин на холоду становится очень вязким и его трудно переложить в котел.



Рис. 3.79. Примерная технологическая схема производства мазей.

Расплавленную смесь фильтруют через металлическое сито для отделения от грязи или отстаивают, а затем сливают нижний слой с примесями.

Фильтрат разливают в склянки. Иногда при застывании мазь становится комкообразной, в ней выкристаллизовываются компоненты (парафин). В таких случаях сплав перемешивают до полного остывания.

Например, сплавлением готовится нафталанная мазь – *Unguentum Naphthalani*.

Состав:

нефти нафталанской рафинированной	70,0 ч
парафина	18,0 ч
петролатума	12,0 ч.

Петролатум – смесь твердого парафина с высоковязким минеральным маслом с температурой размягчения 50-55⁰С.

Петролатум и парафин сплавляют в котле и затем прибавляют нафталанскую нефть. Массу перемешивают до охлаждения.

Мазь обладает дезинфицирующим и местноанестезирующим действием.

Примером мази-раствора может быть камфорная мазь -

Unguentum Camphoratum

Состав:

камфоры	10,0 ч
вазелина	60,0 ч
ланолина безводного	30,0 ч.

Получение: ланолин и вазелин расплавляют и к теплой смеси прибавляют камфару. Жидкость процеживают и перемешивают до охлаждения. Применяют наружно (для растираний) при мышечных болях.

Примером экстракционной мази является мазь топяной сушеницы – *Unguentum Gnaphalii uliginosi* или противовоспалительная мазь – *Unguentum antiulcerosum*

Состав:

мелко измельченной травы сушеницы топяной	30,0 ч
подсолнечного масла	100,0 ч
ланолина	30,0 ч.

Получение: в мазовом котле настаивают при нагревании траву сушеницы топяной с подсолнечным маслом. К готовой вытяжке в другом котле прибавляют ланолин и охлаждают при перемешивании. Действующими веществами являются извлеченный из растения каротин и смолы, стимулирующие заживление изъязвленных ран.

Технологический процесс производства несколько усложняется при производстве мазей, представляющих собой гетерогенные системы.

Перемешивание в котле с помощью мешалки не дает возможности получить высокодисперсную мазь-суспензию, мазь-эмульсию или многофазную мазь. Необходима дальнейшая гомогенизация. Она проводится в мазетерках, вальцовках и РПА.

Мазетерка представляет собой мельницу-жернова (рис. 3.80).

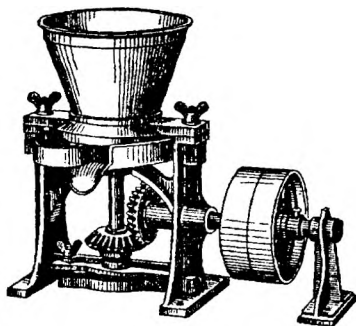


Рис. 3.80. Жерновая мельница.

Верхний жернов неподвижен, к нему укрепляется воронка. Нижний жернов подвижен. На жерновах имеются насечки, более глубокие в центре и расходящиеся по краям. Мазь поступает в просвет между жерновами и растирается ими, одновременно продвигаясь к краям. Степень размола регулируется расстоянием между жерновами. Производительность – до 0,5 т мази за смену.

Трехвальцовая мазетерка (рис. 3.81).

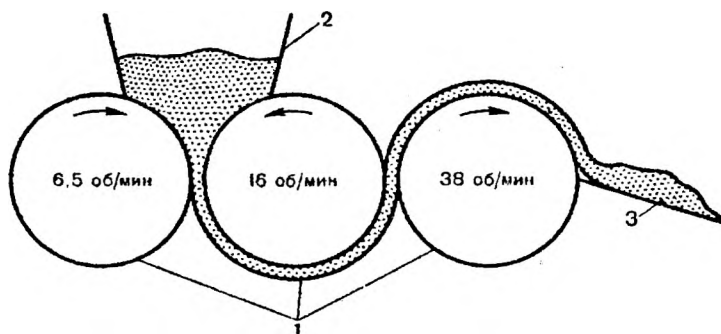


Рис. 3.81. Принцип работы трехвальцовой мазетерки.
1 – валки; 2 – бункер; 3 — направляющий желоб.

Вальцы для растирания мазей, их гомогенизации представляют собой систему из трех параллельно и горизонтально расположенных валов, вращающихся с различной скоростью – первый 6,5 об/мин, второй – 16 об/мин, третий – 38 об/мин. Разная скорость вращения валков обеспечивает переход мази с вала на вал. Диспергирование мази происходит путем раздавливания между валами и истирания, так как они вращаются с различной скоростью. Кроме того, третий вал совершает колебательное движение, что усиливает растирающее действие. Трехвальцовка имеет предохранительное устройство, обеспечивающее остановку их при попадании посторонних предметов.

Величина зазора между валами регулируется с помощью специальных винтов. Производительность – 50 кг мази в час.

РПА широко применяется для гомогенизации эмульсионных, суспензионных и комбинированных мазей (рис. 3.82).

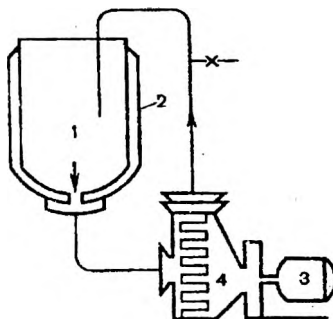


Рис. 3.82. Устройство РПА с внешней циркуляцией в замкнутом цикле.

1 – мазевой котел; 2 – паровая рубашка; 3–двигатель; 4 – РПА.

Использование РПА в производстве мягких лекарственных форм (мазь цинковая, мазь борная, мазь стрептоцидовая) на Борисовском заводе медицинских препаратов позволила уменьшить затраты времени и электроэнергии в несколько раз при высокой степени дисперсности и однородности мазей.

Технологический процесс получения мазей-суспензий состоит из следующих стадий :

1. приготовления основы;
2. приготовления суспензии в основе;
3. гомогенизация мази.

Рассмотрим на примере цинковой мази – Unguentum Zinci.

Состав по ГФ X:

оксида цинка	10 ч
вазелина	90 ч.

Приготовление: в выпарной котел с паровым обогревом помещают вазелин и расплавляют. Расплавленный вазелин процеживают и загружают в смеситель. Окись цинка протирают через сито с диаметром отверстий 0,125 мм (№ 46), получают мельчайший порошок (*pulvis subtillissimum*). В смесителе к процеженному вазелину, при постоянном процеживании прибавляют просеянную окись цинка и перемешивают в течение 2-х часов до образования массы однородной консистенции.

Перемешанную массу затем растирают на мазетерке и помещают в деревянные бочки по 100 или 200 кг. Дно и стенки бочек выстилают пергаментной бумагой или целлофаном. Фасуют в баночки по 30-50 г.

Применяется наружно как вяжущее и подсушивающее средство при кожных заболеваниях (экземы, язвы, ссадины).

Эту же цинковую мазь на эмульсионной основе готовят по следующей прописи:

окиси цинка	10 ч
турбинного масла	30 ч
эмульгатора цинково-жирного	5 ч
воска	2 ч
воды	53 ч

Получение: расплавляют смесь воска, эмульгатора и турбинного масла и при температуре около 50 °С по частям при непрерывном перемешивании прибавляют воду. Окись цинка смешивают сначала с небольшим количеством основы и затем прибавляют всю основу. Мазь гомогенизируют на мазетерке.

Данная мазь представляет собой трехфазную систему – основа жировая, вода, окись цинка или эмульсия-суспензия.

Получение мази-эмульсии серой ртутной мази – *Unguentum Hydrargyri cinereum*

Состав по ГФ IX:

мази ртутной концентрированной	35,7 ч
ланолина безводного	4,3 ч
жира свиного очищенного	40 ч
жира бычьего очищенного	20 ч.

Технологический процесс состоит из трех стадий:

1. приготовление концентрированной ртутной мази
2. приготовление жировой основы
3. смешение ртутного концентрата с жировой основой.

Концентрированную ртутную мазь (ртутный корпус или этиопс, *Corpus Hydrargyri aut Ung. Hydrargyri concentratum*) получают из 15 частей ланолина и 85 частей металлической ртути. Эмульгирование проводят в мельнице Зеемана, имеющей два песта, совершающих планетарное движение. На эмульгирование ртути требуется 14-18 часов. Ртутный корпус готов, когда при увеличении через лупу 10х не видно капелек ртути.

При получении этиопса следует соблюдать меры предосторожности, так как пары ртути очень ядовиты. Помещение должно иметь хорошую вентиляцию. Входить в помещение, где готовится этиопс, можно по мере крайней необходимости.

Безводный ланолин, свиное сало и бычий жир помещают в котел и сплавляют, процеживают основу и к охлажденной основе примешивают ртутный концентрат. Чаще всего смешивают ртутный корпус с основой в двухвальном смесителе.

Для ускорения эмульгирования ртути используют поверхностно-активные вещества, то есть эмульгаторы, и мазь готовят на эмульсионной основе.

Для ускорения диспергирования ртути можно применять перекись бензоила. Скорость эмульгирования возрастает в 10 раз. Однако мазь при длительном хранении до 1 года расслаивается, а при температуре 40°С расслаивается в течение недели.

В 1968 году предложено изготавливать эту мазь на эмульсионной основе следующего состава:

ртути металлической	30,0 ч
масла вазелинового	13,0 ч
парафина	6,0 ч
эмульгатора № 1	6,0 ч
Na-КМЦ	2,0 ч
воды очищенной до	100 ч.

Способ изготовления сводится к тому, что ртуть диспергируют водным раствором Na-КМЦ в смесителе.

Сплавляют парафин, эмульгатор № 1 с вазелиновым маслом и прибавляют к смеси со ртутью. Диспергируют с помощью турбинной мешалки или ультразвука или механической мешалки.

Сохраняют в хорошо закупоренных неметаллических банках в прохладном месте.

Применяется наружно при кожных паразитарных заболеваниях и как противосифилический препарат.

Unguentum Hydrargyri album

Состав:

ртути амидохлорида	10 ч
вазелина	60 ч
ланолина	30 ч.

Получение: 60 ч вазелина расплавляют, 10 ч расплавленного вазелина процеживают через сито и в смесителе готовят концентрат амидохлорной ртути. Ее измельчают на шаровой мельнице и просеивают. Оставшийся вазелин сплавляют с ланолином и процеживают в смеситель. Туда же прибавляют концентрат мази и перемешивают. Затем мазь рас-

тирают в мазетерке. Выпускают в деревянных бочках по 100-200 кг (пергамент или целлофан) или фасуют в баночках.

Применяется как антисептическое средство наружно при кожных заболеваниях.

Мазь стрептоцидовая – Unguentum Streptocidi

Состав:

стрептоцида 10 ч

вазелина 90 ч.

Получение: стрептоцид измельчают в шаровой мельнице и просеивают через сито № 46 (0,125 мм).

Расплавляют вазелин и процеживают в смеситель. По частям прибавляют стрептоцид. Перемешивают 1,5 часа. Растирают на мазетерке. Отгружают в бочках по 100-200 кг. Применяется как антимикробное средство при лечении ран.

Мазь серная на консистентной эмульсии вазелина-

Unguentum Sulfuratum in emulso consistenti

Состав:

стрептоцида 100 ч

консистентная эмульсия вазелина 200 ч.

Получение: вазелин сплавляют с эмульгатором Т-2, добавляют воду, подогретую до 90⁰-95⁰С и перемешивают 15 минут пропеллерной мешалкой при 1400 об/мин. Расплавленную основу процеживают в смеситель. Прибавляют просеянную серу, перемешивают мазь и оставляют на сутки. Гомогенизируют на мазетерке. Форма выпуска – бочки по 100-200 кг или в тубах по 40 г. Применяется при чесотке и других кожных заболеваниях.

Получение мази Вилькинсона – Unguentum Wilkinsoni

Состав:

окиси кальция 10 ч

канифоли 5,5 ч

мыла хозяйственного 0,5 ч

масла минерального 34 ч

воды 14 ч

дегтя березового 15 ч

серы 15 ч

кальция карбоната 10 ч.

Прописей мази Вилькинсона есть несколько. Приведенная выше готовится на эмульсионной основе. Эмульгатором являются кальциевые соли смоляных кислот, то есть эмульгатор ЦАНИИ № 3.

Приготовление: березовый деготь смешивают с тщательно измельченным и просеянным мелом и оставляют на полчаса. Готовят рас-

твор мыла в 5 ч горячей воды и по частям, чтобы не было сильного разогревания, добавляют раствор мыла в смесь дегтя и мела.

Далее готовят эмульгатор, как было указано на с. 204. К готовому эмульгатору прибавляют при перемешивании небольшими порциями в течение 15 минут смесь дегтя, мыла и мела. Затем в массу прибавляют 5 ч минерального масла и 4 ч воды и постепенно прибавляют мелко растертую и просеянную серу, затем прибавляют остальное количество минерального масла. Через 30 минут для повышения качества мази – увеличения степени дисперсности – ее снова перемешивают в течение 5 минут.

Применяют для лечения чесотки. Мыло, входящее в пропись, благодаря щелочной реакции разрыхляет эпидермис. Щелочь, всасываясь в кожу, растворяет хитиновый панцирь чесоточных клещей. Сера и деготь взаимно усиливает антипаразитарное действие.

Примером мази на нежирных основах является паста ХИОТ-6

Состав:

желатина	2,4 ч
глицерина	72,0 ч
воды	8,0 ч
крахмала картофельного	5,6 ч
жидкости Бурова	20,0 ч.

Получение: сначала готовят глицерин – желатиновую основу, к которой примешивают крахмал и буровскую жидкость.

2,4 ч желатина заливают 5 ч воды и оставляют для набухания, затем нагревают до полного растворения желатина и к раствору прибавляют 12 ч глицерина.

5,6 ч крахмала смешивают с 3 частями воды, приливают 20 ч глицерина и перемешивают. В котел заливают 40 ч глицерина, подогретого до 100°С, прибавляют крахмал с глицерином, нагревают до 120°С, затем нагревание прекращают и при температуре 100°С добавляют желатин – глицериновую смесь и после процеживания добавляют при постоянном перемешивании жидкость Бурова. Под действием жидкости Бурова желатин дубится и масса быстро густеет, превращаясь в студнеобразную массу. Паста сохраняется до 28 месяцев.

Применяется для защиты кожи от раздражающего действия каменноугольных и нефтяных продуктов, растительных и минеральных масел, смол и др. нерастворимых в воде веществ. Пасту перед работой наносят тонким слоем на открытые места кожи, после работы смывают водой.

Хранят в стеклянной или эмалированной посуде при комнатной температуре.

Пасты.

Мази-суспензии с содержанием порошкообразных продуктов свыше 25% называют пастами.

Паста цинковая – *Pasta Zinci*.

Состав:

оксида цинка 25,0 ч

крахмала 25,0 ч

вазелина 50,0 ч.

Получение: вазелин расплавляют и процеживают в смеситель. Окись цинка и крахмал измельчают на шаровой мельнице и просеивают через сито с диаметром отверстий 0,125 мм. При включенной мешалке постепенно прибавляют просеянные ингредиенты и перемешивают 2 часа. Гомогенизируют на мазетерке. Выпускают в бочках по 100 – 200 кг. Применяют как вяжущее, антисептическое средство наружно при заболеваниях кожи (язвы, ссадины).

Паста цинково-салициловая, паста Лассара – *pasta Zinci-salicylata, pasta Lassari*.

Состав:

кислоты салициловой 2 г

оксид цинка 25 г

крахмала пшеничного 25 г

вазелина 38 г

вазелинового масла 10 г.

Получение: в котле расплавляют вазелин. Крахмал, окись цинка и салициловую кислоту измельчают в шаровой мельнице и просеивают через сито с диаметром пор 0,125 мм (№ 46). В смеситель загружают вазелиновое масло и тщательно смешивают с порошком, затем прибавляют процеженный вазелин и перемешивают 2 часа до получения однородной массы. Затем массу растирают на мазетерке. Фасуют в бочки по 100-200 кг. Применяют как подсушивающее и антисептическое средство наружно при заболеваниях кожи.

ПРОИЗВОДСТВО СУППОЗИТОРИЕВ И МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШЕЙ

Суппозитории – Suppositoria (от лат. supponere-, подкладывать, suppositorius – подложенный) как лекарственная форма известна еще в глубокой древности. О них упоминается в работах Гиппократ и папирусе Эберса (папирус Эберса – это египетский медицинский папирус, найденный Эберсом в Фивах и относящийся к 17 веку до н.э.). Слово папирус – походит от стеблей растения папирус - *Syperus papyrus* . На писчем материале, изготовленном из стеблей, писали трактаты.

Суппозитории представляют собой твердую лекарственную (для наружного применения) и предназначенную для введения в природные или патологические полости тела (например, свищи).

В древности, в качестве основы для суппозиториев использовали мыло, в связи с чем эта форма лекарств получила название – мыльца. Следует отметить, что мыльные суппозитории применяются и в настоящее время как слабительное, особенно в детской практике.

Термин суппозитории является собирательным и включает в себя свечи ректальные, шарики и пессарии, а также палочки.

На химико-фармацевтических заводах изготавливаются свечи и шарики, пессарии. Суппозитории состоят из основы и равномерно распределенных частиц лекарственного вещества.

В ГФ XI издания расширено определение суппозиториев.

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированная лекарственная форма.

Масса суппозиториев колеблется от 1,0 до 4,0 . Масса суппозиториев для детей колеблется от 0,5 до 1,5 . Вагинальные суппозитории изготавливают в пределах от 1,5 до 6,0 . Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01. Отклонения в массе не должны превышать $\pm 5\%$. Два суппозитория из каждых 20 могут иметь отклонения $\pm 7,5\%$.

Однородность определяется визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Для суппозиториев изготовленных на липофильных основах определяют температуру плавления. Она не должна быть $37 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Если определение температуры плавления затруднено, то определяют время де-

формации, которое должно быть не более 15 мин. Для суппозиторий из готовленных на гидрофильных основах определяют время растворения, которое должно быть не менее 1 часа.

К основам суппозиторий предъявляются следующие требования:

1. Основы должны быть при комнатной температуре твердыми и плавиться при температуре тела.
2. Основы должны быть пластичными.
3. Основы должны быть индифферентными по отношению к действующим веществам.
4. Основы должны быть индифферентными по отношению к организму и полностью всасываться организмом.
5. Переход основы из твердого состояния в жидкое должен быть в пределах нескольких градусов.

Материалы, применяемые для изготовления суппозиторий делятся на следующие группы:

1. Жиры и жироподобные;
2. Глицерино-желатиновые, мыльно-глицериновые и др. гели;
3. Синтетические.

Из первой группы масло какао является наилучшей и наиболее распространенной основой, так как имеет невысокую температуру плавления 30-34 °С и хорошую пластичность, допускающую разнообразные методы изготовления.

Масло какао - это смесь тристеарина, трипальмитина, триолеина, триарахила.

Впервые применил масло какао как суппозиторную основу в 1766 г. французский аптекарь Antoine Baume. Оно быстро получило признание. С 1864 г. включено в фармакопеи европейских стран и в 1898 г. в Российскую фармакопею.

Для нас это масло является импортным и поэтому довольно часто вместо масла какао применяется смесь гидрогенизированных жиров и жироподобных веществ, которые частично или полностью заменяют масло какао.

В заводских условиях применяются сплавы из гидрожира, парафина и масла какао.

Гидрожир или саломас – это жир, получаемый в результате каталитического гидрирования растительных масел.

Предложено много прописей сплавов, заменителей масла какао.

М. Б. Шварцман и Е.Г. Склютовская предложили следующие сплавы:

1.	Гидрожир	с t пл. 33-34°	9 ч.	t пл. смеси 36-37°
	Парафин	с t пл. 52°	1 ч.	
2.	Гидрожир	с t пл. 33-34°	17 ч.	t пл. смеси 36-37°
	Парафин	с t пл. 52°	2,5 ч.	
	Ланолин		0,5 ч.	
3.	Гидрожир	с t пл. 33-34°	23,3 ч	t пл. смеси 36-37°
	Парафин	с t пл. 52°	5 ч.	
	Масло какао	с t пл. 33-34°	11,7 ч	

А.Г. Босин предлагает следующие сплавы:

Жир	с t пл. 33,5°	58,25 ч.	t пл. смеси 36-37°
Масло какао	с t пл. 33-34°	29,25 ч.	
Парафин	с t пл. 52°	12,5 ч.	

Сплав бутироль имеет следующие составы:

Масло какао	40 ч.	Гидрожира	t 36°	50 ч.
Свиного жира	92,08 ч.	Гидрожира	t 49°	10 ч.
Воска желтого	5,21 ч.	Гидрожира	t 50-52°	10 ч.
Парафина	6,68 ч.	Масло какао	t 33-34°	30 ч.
Глицерина	1,05 ч.			

Кроме приведенных имеется еще много вариантов сплавов.

Точка плавления сплавов рассчитывается по следующей формуле:

$$T = \frac{T_1 Q_1 + T_2 Q_2 + T_3 Q_3 + K Q}{100}$$

где: T – температура плавления смеси;

T_1, T_2, T_3 – температура плавления компонентов;

Q_1, Q_2, Q_3 – содержание компонентов в %;

Q – суммарное содержание жидких компонентов;

K – условный коэффициент жидких компонентов.

Например, температура сплава, состоящего из парафина 20%, гидрожира 50%, масла какао 30%, (температуры плавления: гидрожира-36°С, парафина – 54°С, масла какао – 30°С будет составлять:

$$T = \frac{54 \cdot 20 + 36 \cdot 50 + 30 \cdot 30}{100} = 37,8 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Фактически температуру плавления отличается от расчетной, поэтому к основе добавляют парафин или гидрожир в количествах, необходимых для доведения температуры плавления до нужной точки.

Для этого руководствуются специальными таблицами.

Например, если температуру сплава надо понизить на 1°C , прибавляют 1 % гидрожира, если надо повысить на 1°C , то прибавляют 1 % парафина.

Ланолевая основа представляет собой сплав:

Гидрожира	10%-20%
Ланоля	60%-80%
Парафина	10%-20%

Ланоль – смесь сложных эфиров фталиевой кислоты и высокомолекулярных спиртов. В качестве гидрофобных основ применяют твердый кондитерский жир, витепсол и эстаринум.

Витепсол (имхаузен) – смесь триглицеридов лауриновой и стеариновой кислот и эмульгатора моноглицеридового эфира лауриновой кислоты. Витепсолы H,V,S,E имеют различный интервал физико-химических свойств.

Эстаринум – смеси моно - ди - и триглицеридов насыщенных жирных кислот.

К основам, растворяющимся в воде, относятся массы: желатино-глицериновая и мыльно-глицериновая. Их прописи имеются в ГФ X.

В ГФ XI указывается, что в качестве основ для изготовления суппозиторий используются сплавы полиэтиленоксидов. Это синтетическая основа.

Жирные основы не пригодны для изготовления суппозиторий в субтропических странах, где температура воздуха часто выше, чем температура плавления сплавов.

Полиэтиленоксидная основа может иметь температуру плавления $50^{\circ} - 60^{\circ}\text{C}$ и вместе с тем, с успехом применяется потому, что она растворима в секретах слизистых и воде.

Несколько слов о получении полиэтиленоксидов.

В Германии ПЭО выпускают под названием – Postonal – постонал.

В США ПЭО выпускают под названием под названием – Carbowak – карбовокс.

Во Франции ПЭО выпускают под названием под названием – Scurol – скурол.

М. Х. Глузман и Б. И. Дашевская разработали методы получения и очистки полиэтиленоксидов с различной температурой плавления. Полимеризация проводится в автоклаве в присутствии небольших коли-

ществ воды, гликоля, катализируется щелочью. Образуются продукты различной степени полимеризации и температуры плавления.

Очистку производят с помощью катионита КУ-1 (от щелочи и окраски). КУ-1 — это универсальный катионит, имеющий активными группами SO_3H^- и OH^- и получается из фенолсульфокислоты и формальдегида.

Воду отганяют под вакуумом. Получается белый или сероватый порошок.

Основа из полиэтиленоксидов имеет хороший товарный вид., дешева, хорошо переносит колебания температур, процесс получения суппозитория легко автоматизируется.

Однако полиэтиленоксиная основа имеет ряд весьма серьезных недостатков.

1. ПОЭ несовместимы с широким кругом препаратов: фенолом, резорцином, таннином, йодидами, салицилатами, солями ртути, висмута серебра и др.

2. Из ПОЭ плохо всасываются лекарственные вещества, причем скорость всасывания весьма непостоянна.

3. В связи с тем, что ПОЭ основа притягивает влагу, растворяясь в ней, основа из них обезвоживает слизистую кишки, вызывая антифизиологический экзоосмос.

На упаковках суппозитория, изготовленных на полиэтиленоксидных основах должно содержаться указание о необходимости увлажнения суппозитория перед введением в полость тела.

4. Суппозитории из полиэтиленоксиднида требуют длительного времени для растворения (30 минут) в прямой кишке; вследствие малой вязкости раствор ПЭО легко вытекает наружу.

Поэтому использование полиэтиленоксидных основ в настоящее время несколько сократилось. Их широко применяют только для вагинальных форм и в качестве основы для суппозитория в тропических странах.

Известно четыре способа изготовления суппозитория: формование, выливание, прессование и экструзия.

В заводских условиях суппозитории изготавливают тремя способами: выливанием, прессованием и экструзией.

Первые формы для выливания суппозитория были деревянными, хранятся в Швейцарии в Базельском музее Antoine Baume (1776) первый описал использование форм для получения суппозитория из масла какао методом выливания.

В 1860 году появилась металлическая форма, представляющая собой полую металлическую емкость с перорированным верхом (гнездами), куда вставляли собственно суппозиторные формы (конические стаканчики). Емкость заполняли льдом. В 1864 г. фармацевт Спартан изготовил суппозиторную формы из цельного куска металла. Извлечение готовых суппозитория из первых форм была целой проблемой и требовало большого искусства. Первая разъемная форма появилась в 1867 г.

В 1868 г. Knowlson запатентовал первую пресс-форму. В 1900г Colton изобрел машину прессовальную, производящую до 3000 тыс. суппозитория в час.

Приготовление суппозитория состоит из следующих стадий:

1. Приготовление основы;
2. Введение в основу лекарственных веществ;
3. Гомогенизация суппозиторной массы. Она применяется в тех случаях, когда лекарственные вещества не растворимы в основе, и свечи формируются прессованием.
4. Формование свечей выливанием или прессованием.

Основу приготавливают в котлах из нержавеющей стали с паровым обогревом.

Компоненты жировой основы сплавляют в следующем порядке: сначала наиболее тугоплавкие, затем остальные, по мере снижения температуры плавления компонентов.

Например, если основа состоит из парафина, гидрожира и масла какао, сначала плавят парафин, затем гидрожир и в последнюю очередь масло какао.

Полученный сплав фильтруется в горячем состоянии под давлением через друк-фильтр, профильтрованная масса подается в другой варочный котел.

Во втором варочном котле к основе прибавляют лекарственные вещества.

Лекарственные вещества, входящие в состав суппозитория должны быть максимально диспергированы и равномерно распределены в основе. При этом может быть несколько случаев:

1. Лекарственное вещество растворимо в жирах, в основе, напр. Камфара. Тогда его растворяют в основе и смесь перемешивают и формируют свечи и шарики. Если добавленные вещества сильно понижают температуру плавления основы прибавляют уплотнители, воск, спермацет, парафин в небольших количествах.

2. Лекарственное вещество твердое и не растворяется в основе, например ZnO , основной нитрат висмута. В данном случае сначала веще-

ство измельчают в тонкий порошок, и растирают с частью основы (половинным или равным количеством). Полученный концентрат добавляют к основной массе основы при постоянном помешивании.

Если при таком способе нельзя равномерно распределить материал (порошки тяжелые, с большой плотностью), то основу охлаждают и гомогенизируют на РПА и затем формуют свечи прессованием.

3. Лекарственное вещество растворимо в индифферентном растворителе, например, вода, спирт, глицерин. В данном случае вещества растворяют в подходящем растворителе, например, резорцин в воде, танин в воде, йод растворяют в спирте, экстракты вводят в виде водных концентратов 1:2.

После изготовления суппозиторной массы приступают к формированию свечей выливанием или прессованием.

Выливание свечей производится с помощью соответствующих металлических форм, которые состоят из двух или нескольких частей.

На каждой части имеется половина негативного изображения свечи, шарика или пессария. При складывании получается полная негативная форма. Перед работой формы смазывают мыльным спиртом, если суппозитории готовятся на жировой основе. Если суппозитории готовятся на водорастворимой основе то формы смазывают вазелиновым маслом или каким-либо индифферентным маслом.

В том случае, когда лекарственное вещество растворимо в основе – разлив не представляет трудности.

В том случае, когда лекарственное вещество не растворяется в основе, и имеет плотность, отличную от плотности суппозиторной основы, разлив в холодные формы производят в тот момент, когда масса начинает застывать при температуре суппозиторной массы $45^{\circ} - 48^{\circ} \text{C}$, перемешивая ее мешалкой или насосом.

Прессование свечей производят при помощи роторных прессов.

Следует отметить, что не все суппозиторные массы можно прессовать. Хорошо прессуются свечи, в которой основой является масло какао и некоторые другие вещества, обладающие хорошей пластичностью и эластичностью.

Для изготовления суппозиторииев методом выливания ипользуют автоматические линии Sarong 200S с непосредственным дозированием суппозиторной массы в ячейки, формируемые автоматом из поливинилхлоридной пленки.

Схема устройства автоматической линии Sarong 200S приведена на рис. 3.83.

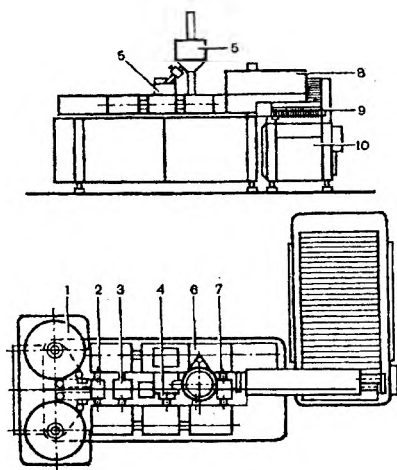


Рис. 3.83. Устройство автомата " Sarong 200S ".

С двух рулонов алюминиевой фольги в позициях 1, 2, 3 формируются две половинки суппозиторной формы, которая является одновременно и первичной упаковкой. В позиции 4 и 5 обе половинки соединяются и термосвариваются. сверху форм остается открытое отверстие, через которое наполнительная игла (позиция 6, 7) вливает жидкую суппозиторную массу. Емкость 7 вмещает 30 л массы. Температура массы обеспечивается термостатом. Равномерность состава массы постоянно работающей мешалкой. В позиции 8 упаковки герметически закрываются сверху и снабжаются поперечными ребрами жесткости (позиция 9). Ленту разрезают на полоски по 10 суппозиториям (позиция 10, 11). Полоски попадают в охлаждающий участок (позиция 12). Производительность 16 - 20 тыс. штук в час.

Для выливания суппозиториями используются также автоматические линии Farmo Dui FD 22/U Италия и др.

Без упаковки для выливания суппозиториями используют полуавтомат Franco Crespi Италия.

Способом экструзии суппозитории готовятся путем вдавливания пластических масс через узкие отверстия в формы соответствующего объема. Ранее этот способ назывался прессованием, а экструдеры назывались пресспушками.

Фармацевтической промышленностью производится свечи: анузол, анестезол, нео-анузол, бетниол, свечи с ихтиолом, свечи с экстрактом кра-

красавки, свечи цефекон, пессарии- контрацептин, осарбон, осарцид и др.

Состав свечей анузол:

Жировой основы 2,06

Ксероформа 0,1

Экстракта красавки 0,02

Сульфата цинка 0,05

Глицерина 0,12

Жировая основа состоит из 51% гидрожира, 19% парафина и 30% масло какао.

Свечи анестезол имеют следующий состав:

Жировой основы 2,114

Анестезина 0,05

Экстракта водяного перца 0,06

Оксида цинка 0,016

Активированного угля 0,01

Состав основы аналогичен свечам анузол.

Свечи нео-анузол имеют следующий состав:

Жировой основы 2,11

Основного нитрата висмута 0,075

Оксида цинка 0,2

Танина 0,05

Резорцина 0,005

Йода 0,005

Метиленового синего 0,003

Состав основы: гидрожир 50 %, парафин 20 % и масла какао 30 %.

Свечи бетиол имеют следующий состав:

Жировой основы 1,185

Ихтиола 0,2

Экстракта красавки 0,015

Состав основы гидрожир 49 %, парафин 2 %, масла какао 30 %.

Свечи с ихтиолом имеют следующий состав:

Жировой основы 1,2

Ихтиола 0,2

Состав основы как у свечей Бетиола.

Свечи с экстрактом красавки:

Основа:

Жировой основы 1,385

Гидрожир 56%

Экстракта красавки 0,015

Парафин 14%

Фенола 0,0014

Масло какао 30%

Состав стандартных прописей пессариев:

Контрацептин:	Жировой основы 1,67	Основа: Гидрожир 83 ч
	Хинозола 0,03	Парафин 8 ч
	Борной кислоты 0,1	Масло какао 9 ч
Осарбон	Жировой основы 2,0	Основа: Гидрожир 57 ч
	Осарсола 0,35	Парафин 13 ч
	Глюкозы 0,3	Масло какао 30 ч
Осарцид	Жировой основы 2,0	Основа: Гидрожир 57 ч
	Осарсола 0,3	Парафин 13 ч
	Глюкозы 0,3	Масло какао 30 ч
	Борной кислоты 0,3	
	Стрептоцида 0,3	

Производство свечей нео-анузол.

В варочном котле приготавливают жировую основу и делят на две неравные части.

Метиленовую синьку растирают с двойным количеством растительного масла и переносят в варочный котел и перемешивают с большей частью.

Йод, резорцин, танин тщательно растирают отдельно в мелкий порошок и смешивают. К смеси добавляют порошок растирают с небольшим количеством жировой основы, не окрашенной метиленовой синью (двойное количество по отношению массе порошков).

Окись цинка просеивают через сито и протирают через колатурку в варочный котел.

Смесь окиси цинка с окрашенной жировой основой и смесь порошков йода, танина, резорцина и нитрата висмута основного переносят в эмалированный котел и перемешивают 30-40 минут, после чего гомогенизируют в РПА.

Формование свечей проводят выливанием в формы.

Следует иметь ввиду, что суппозитории на жировых основах прогоркают и поэтому оказывают раздражающее действие.

Хранят суппозитории в сухом прохладном месте. Отпускают в коробках по 10 штук.

Приготовление контрацептина.

Жировую основу сплавляют в котле с паровой рубашкой. Процеживают через несколько слоев марли или полотна.

К остывшей, процеженной массе при постоянном перемешивании прибавляют по частям борную кислоту, предварительно просеянную через шелковое сито, затем хинозол. Продолжают перемешивать до сильного загустевания массы, которую затем разливают в алюминиевые формы. Пессарии заворачивают в парафиновую бумагу и укладывают в коробки по 10 штук. Хранят в сухом, прохладном месте.

Клизмы

Геродот свидетельствует, что жители древнего Египта раз в месяц применяли очистительные клизмы.

Различают клизмы: очистительные, промывательные, питательные, лекарственные и др.

Используют изотонический раствор NaCl, дефибринированную донорскую кровь, просто кровь при сильных кровопотерях. Объем клизм составляет 10-150 мл, лучше 70-50 мл.

Эффективно использовать: препараты наперстянки, строфанта, мочегонные средства, черногорка.

В 1908 г. доктор Шеффер при сильной кровопотере, впервые успешно сделал гемоклизму, ввел ректально процеженную через марлю кровь.

Ректальные капсулы

Желатиновые ректальные капсулы, изготавливают из лекарственного вещества, 64-70 % желатина и 30-36 % глицерина. Длина желатиновых ректальных капсул 2,5 см, диаметр 1 см. Внутри помещают масляный раствор или суспензию или порошок.

Ректальный порошок

Ректальный порошок обычно выпускается в пластмассовых тубах с наконечником.

Ректальные тампоны

Ректальные тампоны состоят из волокнистого материала (коллагена), полосок материи, например шелка, льна, пропитанного лекарственным веществом или раствором лекарственного вещества. Для удобства ректальные тампоны покрывают жиром. Применяются в проктологии для снятия болей и воспалений слизистой оболочки прямой кишки.

Ректальные баллоны

Ректальные баллоны – это пластмассовые сосуды объемом до 125 см³ оканчивающиеся клистирной трубкой, наконечником и предохранительным колпачком. Внутри содержится раствор слабительных средств.

При надавливании на стенки баллона раствор вытекает через наконечник.

Применяются также небольшие ректальные баллоны-ректиолы.

Это небольшие сосуды объемом 3-5 мл из полиэтилена, оканчивающиеся короткой клистирной трубкой с пробкой и защитным колпачком.

Назначают слабительные типа бисакодила, растительные масла, растворы $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$ Растворителем является: вода, ПЭО, жирные масла. Лекарственные вещества: барбитураты, сульфаниамиды, сердечные гликозиды.

Медицинские карандаши

Медицинские карандаши – *Stili medicinales* – это твердая лекарственная форма для наружного применения. Как говорит само название – карандаши медицинские – эта форма имеет вид, внешне напоминающий карандаши, диаметром до 4-8 мм и длиной до 10 и более см.

Внешний вид карандашей представлен на рис. 3.84.

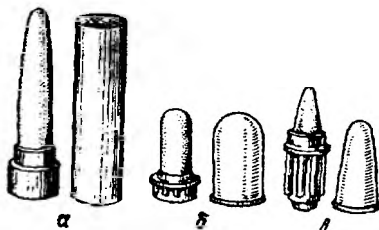


Рис. 3.84. Медицинские карандаши.

а – кровоостанавливающий; б – мигреновый; в – ляписный.

В качестве исходных веществ для приготовления карандашей используются: квасцы алюмокалиевые, нитрат серебра, нитрат калия и др. Такие карандаши обладают антисептическим или прижигающим действием.

Используются также и другие вещества, как ментол, хлорное железо, гексахлоран и др. Карандаши с этими веществами обладают обезболивающим, кровоостанавливающим и инсектицидным свойством.

Известно 4 способа получения карандашей:

1. Выливание расплавленной массы в специальные формы;
2. Вытачивание карандашей из кристаллических веществ в куске;
3. Выкатывание лекарственной тестообразной массы с последующим затвердением

4. Прессование лекарственной массы

При получении карандашей способом выливания в качестве исходных веществ чаще всего используются соли металлов, например, квасцы, сульфат алюминия, сульфат аммония и др.

Расплавляют соль, выливают в форму и охлаждают.

Используют также парафин. В нем растворяют действующие вещества, например, ментол, и выливают в формы. Вещества не растворимые в парафине вводят в виде тонкого порошка. Получается суспензия.

При получении карандашей выкатыванием, используют чаще всего тестообразную гидрофильную основу, например желатиновую, вводят в нее лекарственные вещества, выкатывают в палочки и высушивают.

Ляписный карандаш – *Stilus Argenti nitratis*.

Состав:	Нитрата серебра	1 ч.
	Нитрата калия	2 ч.
	Конц. Азотной кислоты	0,0001 ч.

Приготовление: Измельчают нитрат серебра и нитрат калия, смешивают, прибавляют 0,1% конц. азотной кислоты, расплавляют смесь в фарфоровой чашке при температуре 250 – 260 °С. Расплавленную массу быстро разливают в подогретые до 70 °С формы, предварительно смазанные тальком.

Масса карандаша 0,5-0,6 г. Азотную кислоту прибавляют, чтобы предотвратить восстановление нитрата серебра. Нитрат калия прибавляют для увеличения механической прочности карандаша. Отпускают в оранжевых стеклянных трубках или пластмассовых пеналах, ибо под действием света нитрат серебра разлагается.

Такой карандаш используется десятки раз, который оказывает при натирании противовоспалительное действие. Показания: язвы, конъюнктивиты, трахома и т.д.

Очевидно многократное, особенно амбулаторное, применение карандаша не является гигиеничным. В связи с этим С.С. Пайкин предложил изготавливать ляписные карандаши для одноразового употребления в виде спичек. Такая спичка представляет собой палочку, с ляписной головкой (0,03 г).

Получают такие ляписные спички следующим образом: в расплавленную смесь опускают на 3-4 мм палочку, потом подымают. Соли застывают и получается готовая спичка.

Квасцовый карандаш – *Stilus aluminii* по 0,6 г

Состав:	Алюмокалиевых квасцов	0,6 ч.
	глицерина	0,025 ч.

Получают плавлением квасцов с глицерином и последующим выливанием.

Применяется для прижигания при трахоме и как кровоостанавливающее средство при порезах (бритье).

Квасцы входят в состав кровоостанавливающих карандашей, которые готовятся по разнообразным прописям. Рассмотрим некоторые из них.

Карандаш кровоостанавливающий – *Stilus haemostaticus* – 10,0

Состав: Алюмокалиевых квасцов 3 ч. (7,5 г)
 Алюмосульфата 1 ч. (2,5 г)

Карандаши кровоостанавливающие желтые по 1,0 и 10,0 г – *Stili haemostatica flavi*.

Состав: Алюмокалиевых квасцов 75 ч.
 Алюминия сульфита 15 ч.
 Железа хлорного 10 ч.

По ТУ изготавливаются кровоостанавливающие карандаши следующего состава:

Алюмокалиевые квасцы 20 ч.
Алюминия сульфат 75 ч.
Оксида магния 2 ч.
Едкого натра (0,1 н р-р) 3 ч.

Аналогичные прописи приводятся в зарубежной литературе (Фишбах, Линдеман).

Все эти карандаши готовятся по 1 методу: плавлением и выливанием.

Как показали исследования на каф. микробиологии Томского медицинского института, насыщенные растворы этих карандашных масс, только частично задерживают, но не подавляют рост микроорганизмов.

С целью усиления антимикробного действия карандашей предлагаются кровоостанавливающим карандашам прибавлять антисептик – фурацилин в концентрации 1:9000.

В такой концентрации он полностью растворяется в кристаллизационной воде. Карандаши с фурацилином, приготовленные в виде спичек, обладают не только кровоостанавливающим, но и более выраженным антимикробным действием.

Купоросный карандаш – *Stilus Cupri sulfatis* по 0,7-0,8 г.

Состав: Сульфата меди 98 ч.
 Желатина 2 ч.

Приготовление: сначала готовят раствор желатина 1:9, то есть 2 части желатина растворяют в 18 частях воды, а затем прибавляют порошок сульфата меди и смешивают. Получается тестообразная масса, из которой выкатывают карандаши и сушат при температуре 20 °С в течение 15-20 часов.

После сушки карандаши закругляют с одного конца обтачиванием и укрепляют другой с помощью воскового клея. Применяют как вяжущее и антисептическое средство.

Ментоловый карандаш – *Stilus Mentholi* по 5,0 и 10,0 г.

Состав:	Ментола	1 ч.
	Парафина	3,5 ч.
	Церезина	0,5 ч.

Получение. Расплавляют в котле с паровым обогревом церезин и парафин, и при температуре 50⁰-60 °С прибавляют ментол. После растворения, процеженный раствор разливают в формы, смазанные глицерином или мыльным спиртом.

Карандаши завертываются в пергамент или фольгу и упаковывают в коробки по 10 штук.

Применяют при мигрени, натирают кожу в области висков.

ПЛАСТЫРИ

Пластыри (Emplastra) – это по ГФ XI, лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже.

Название происходит от греческого *emplastron* – намазанное.

Среди пластырей имеются и такие, которые липки при обыкновенной температуре, например, лейкопластырь.

Пластыри широко применялись в древности вследствие их эластичности, стойкости, водонепроницаемости и прилипания к коже.

Применяются в настоящее время чаще всего в дерматологической практике. Действие пластырей отличается от действия мазей тем, что благодаря значительной герметизации пластырь быстрее мацерирует кожу и способствует более глубокому действию лекарственных веществ.

В состав пластырей входят различные вещества: свинцовые соли жирных кислот, жиры, воски, смолы, каучук натуральный или синтетический, парафин, церезин, вазелин, ланолин, лекарственные вещества и др.

По медицинскому применению пластыри подразделяют на: эпидермические, эндерматические и диадерматические.

Эпидерматические пластыри не содержат лекарственных веществ и применяются для фиксации повязок, для сближения краев раны, например, лейкопластырь.

Эндерматические пластыри содержат лекарственные вещества и действуют преимущественно местно, например, мозольный пластырь.

Диадерматические пластыри содержат лекарственные вещества и действуют обще или резорбтивно, например, ртутный пластырь.

С физико-химической точки зрения пластыри, как и мази, можно рассматривать как дисперсные системы, которые состоят из упруговязкой дисперсионной среды (сплавы жиров, солей высших жирных кислот, смол, жироподобных веществ и т.д.) и дисперсной фазы (камфора, ртуть, окись цинка, салициловая кислота). Их подразделяют на однофазные пластыри, например, простой свинцовый пластырь и многофазные, например, лейкопластырь.

Различают: 1) твердые пластыри – плотные при комнатной температуре и размягчающиеся при температуре тела; 2) жидкие пластыри или кожные клеи – жидкости, оставляющие на коже после испарения растворителя пленку.

Пластыри подразделяются на обыкновенные – *emplastra ordinaria* и каучуковые – *coemplastra*, а также на: пластыри в массе и намазанные. Обыкновенные пластыри по составу подразделяют на свинцовые, свин-

цово-смоляные, свинцово-восковые и смоляно-восковые. Их производство во многом сходно с производством мазей. Сначала изготавливается основа путем сплавления компонентов и затем в нее вводятся лекарственные вещества в виде раствора, эмульсии или суспензии. Летучие вещества добавляют в последнюю очередь.

В большинстве случаев в состав основы обыкновенных пластырей входит свинцовое мыло высших жирных кислот или так называемый простой свинцовый пластырь. Самостоятельно простой свинцовый пластырь с лечебной целью применяется крайне редко при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах, карбункулах.

Простой свинцовый пластырь- *Emplastrum Plumbi simplex seu Emplastrum Diachylon*.

Состав по ГФ IX:

Оксида свинца в мельчайшем порошке 10 ч

Масла подсолнечного 10 ч

Свиного жира очищенного 10 ч

Воды достаточное количество.

Принципиально возможны три способа получения простого свинцового пластыря: при взаимодействии высших жирных кислот с оксидом свинца; при взаимодействии натриевых и калиевых солей жирных кислот с ацетатом свинца и при взаимодействии жиров с оксидом свинца в присутствии воды. Из этих способов ГФ IX принят третий.

При нагревании фармакопейной смеси жиров, оксида свинца и воды происходит сначала омыление жиров, а затем образование свинцовых солей. В результате омыления образуется также глицерин, являющийся ненужным продуктом в готовом препарате, поэтому его впоследствии удаляют.

Получают свинцовый пластырь в варочных котлах, обогреваемых паром под давлением до температуры выше 100°C . Оксид свинца должен быть тщательно измельчен в шаровой мельнице и просеян через сито № 46 (0,12 мм). Это ускоряет реакцию. Вода должна быть лишена углекислоты (свежепроткипяченная), чтобы не образовывался карбонат свинца. В оксиде свинца не должно быть других оксидов Pb_2O_3 , Pb_2O_4 , PbO_2 .

При варке пластырная масса сильно пенится, поэтому котел загружают не выше 25% объема. Воду по мере выкипания надо приливать осторожно, так как при температуре выше 100°C она быстро превращается в пар и разбрызгивается.

В процессе омыления желтая пластырная масса становится все более светлой и под конец варки становится почти белой.

После окончания варки пластырную массу отмывают от глицерина, пропуская расплавленную массу через сито в воду. После этого из пластырной массы удаляют воду, иначе пластырь впоследствии станет твердым и ломким и может заплесневеть. Воду удаляют нагреванием пластыря при температуре не выше 110°C.

Из обезвоженной, остывшей массы выкатывают палочки, которые сохраняют, как и все пластыри, завернутыми в пергаментную или восковую бумагу.

К свинцово-смоляным пластырям относится сложный свинцовый пластырь.

Сложный свинцовый пластырь – *Emplastrum Plumbi compositum*

Состав:

Простого свинцового пластыря	85 ч
Канифоли	10 ч
Терпентина (скипидара)	5 ч.

Сплавляют простой свинцовый пластырь с канифолью и при охлаждении добавляют терпентин. Из полуостывшей массы выкатыванием или экструзией формируют палочки.

Применяют как легкое раздражающее и вытягивающее средство при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах.

К свинцово-восковым относится эпиллиновый пластырь – *Emplastrum Epilini*.

Состав:

Эпилина цитрата	4 ч
Воды	20 ч
Ланолина безводного	20 ч
Воска пчелиного	5 ч
Свинцового пластыря	51 ч.

Простой свинцовый пластырь, воск и безводный ланолин сплавляют при постоянном перемешивании и процеживают в горячем виде через капроновое сито. Эпилина цитрат растворяют в воде, прибавляют к основе и при перемешивании эмульгируют до охлаждения. Фасуют во флаконы или банки из оранжевого стекла по 100 г. Применяют для эпиляции волос.

Примером смоляно-воскового пластыря является мозольный пластырь – *Emplastrum ad clavos pedum*.

Состав:

кислоты салициловой	20 ч
канифоли	27 ч
парафина	26 ч
петролатума	27 ч.

К теплому сплаву канифоли, парафина и петролатума добавляют салициловую кислоту, после чего разливают в формы по 3,0 г. Кератолическое средство.

Каучуковые пластыри содержат каучуковый клей, вследствие чего такие пластыри длительное время сохраняют липкость и прочно приклеиваются к поверхности кожи. Пластырная масса наносится на ткань или бумагу и может содержать, кроме каучука, лекарственные и вспомогательные вещества. К каучуковым пластырям относится лейкопластырь, перцовый пластырь, горчичники и др.

Липкий пластырь эластичный намазанный – *Emplastrum adhaesivum alaticum extensum*.

Лейкопластырь – *Leucoplastrum*.

Состав:

Каучука натурального Смокед-шита	12,55 ч
Каучука синтетического СКС-30 АРКП	12,55 ч
канифоли	20,35 ч
цинка оксида	32,0 ч
ланолина безводного	9,9 ч
вазелинового масла	11,3 ч
присадка антиокислительная (Агидол-1)	0,75 ч

Основой пластыря является невулканизированный каучук. Легко образует тонкие сплошные слои, неломок, воздухо- и водонепроницаем. Для предупреждения окисления (старения) каучука в пластырную массу вводят антистаритель – Агидол - 1.

Приготовление лейкопластыря. Канифоль растворяют в бензине и прибавляют для набухания и растворения каучук. Часть ланолина смешивают с антистарителем. Вторую часть ланолина сплавляют с вазелиновым маслом. К сплаву прибавляют оксид цинка, перемешивают и гомогенизируют на трехвальцовке.

Резиновый клей, пасту антистарителя и цинковую основу смешивают и с помощью клеепромасочной (шпрединг) машины (рис. 3.82) наносят на шифон.

Лента ткани шифон со скоростью 7,5 – 8,5 м/мин. перематывается с валика 2 на валик 3 с помощью промежуточных валиков 4. Лейкомаassa распределяется равномерным слоем ножом 5 на поверхность шифона.

Ткань, проходя над горячей плитой 1, обогреваемой изнутри паром, подсушивается. Пары бензина удаляются через патрубок 6.

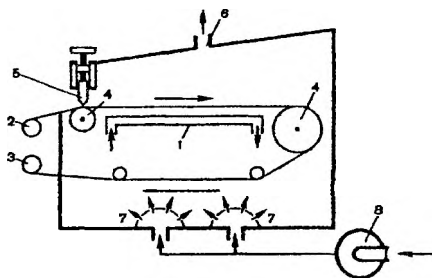


Рис. 3.84. Принцип работы шпреди́нг (клеепромазочной) машины.

1 – плита, обогреваемая водяным паром; 2,3,4 – валки; 5 – нож нанесения пластырной массы; 6 – патрубок; 7 – отверстия для нагнетания холодного воздуха; 8 – вентилятор.

В нижней части шпреди́нг машины ткань охлаждается через отверстие 7 вентилятором 8 холодным воздухом с температурой 4 – 16 °С. После окончания перемотки валик 3 с шифоном меняют местами с валиком 2 и снова наносят слой пластырной массы. Всего наносят 5-6 слоев, чтобы кусочек шифона артикула 85 размером 5x5 см имел массу 0,64 - 0,65 г. На 1 м² шифона должно быть нанесено 120 г пластырной массы. Отрывная плотность лейкопластыря > 100 г/см², кислотное число 35, оксида цинка 29 – 34 %.

Пары спирта регенерируются. Выпускают лейкопластырь в рулонах шириной 1, 2, 3, 4, 5, см по 3 и 5 м.

На базе лейкопластыря выпускают лейкопластырь бактерицидный – *Emplastrum adhaesivum bactericidum*. Содержит марлевую прокладку, пропитанную фурацилином, синтомицином и бриллиантовым зеленым. Лейкопластырь мозольный – *Salipodum* содержит салициловую кислоту и серу.

Пластырь кровоостанавливающий Феракрил – *Emplastrum hemostatica Feracrylum* – представляет собой лейкопластырь, содержащий на части поверхности марлевую прокладку, пропитанную неполной железной соли полиакриловой кислоты. Эта соль образует сгустки с белками крови.

Перцовый пластырь – Emplastrum Capsici.

Выпускается в бумажных пакетах, содержащих по две пары пластыря, размером 12х18 см, проложенных защитным слоем целлофана.

Состав:

каучука натурального	22 ч
канифоли	21 ч
галипода смольного	1 ч
ланолина безводного	18 ч
экстракта стручкового перца чистого	8 ч
экстракта красавки чистого	0,6 ч
настойки арники	0,6 ч
масла вазелинового	2 ч
муки пшеничной	27,3 ч
неозона Д технического	0,6 ч.

Готовят следующим образом. В бензине растворяют каучук, канифоль, неозон Д. В часть ланолина вносят экстракт перца, красавки и настойку арники. Муку смешивают с остатком ланолина, жидким парафином и частью раствора канифоли в бензине. Все смешивают. Наносят на ткань и сушат перцовый пластырь в установке УСПЛ-1 («Улитка») созданной в институте тепло- и массообмена национальной академии наук Беларуси. На этой установке впервые удалось реализовать прогрессивную технологию одноразового нанесения и сушки перцовой клейкомассы. В установке имеется три зоны сушки: I зона предварительной сушки, 1,5 витка, что соответствует 7,5 м; II зона окончательной сушки, занимает последующих 3 витка длиной 26 м и III зона охлаждения, последний полувиток, длиной 7 м. Теплоносителем является горячий воздух. Максимальная его температура составляет 80⁰С. Скорость отсоса паровоздушной смеси 3900 м³ в час превышает скорость подачи сушильного агента, что гарантирует пожарную безопасность. Пары бензина улавливаются и регенерируются. Скорость движения ленты составляет 1-4 м/мин. Пластырная масса наносится валиком толщиной около 0,5-0,6 мм.

Применяют как обезболивающее средство путем нанесения на протертые спиртом, одеколоном или скипидаром места с наибольшей болезненностью при подагре, артритах, миозите, люмбаго и др., а также как отвлекающее средство при катаре верхних дыхательных путей.

К каучуковым пластырям относятся горчичники –Sinapismata.

Горчичники – это полоски бумаги 8х12,5 см, покрытых порошком семян горчицы черной или сарепской. Раньше применяли только обез-

жиренный жмых, теперь применяют с равным успехом и необезжиренный. Сроки годности одинаковые – 8 мес.

Существует два способа получения горчичников:

1. Порошок горчицы прибавляют в раствор каучука в бензине и получают пасту, которую наносят клеепромазочной (шпрединой) машиной на бумагу;

2. На бумагу наносят слой клея (раствор каучука в бензине) и затем тонким слоем насыпают порошок горчицы.

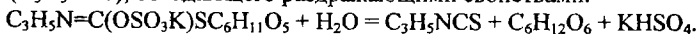
Приготовление горчичников. Вначале готовят 2 % каучуковый клей. Распаривают кусочки каучука 24-26 часов, добавляют бензин, перемешивают. Раствор фильтруют. Порошок горчицы смешивают с клеем в соотношении 1:1.

Намазывают горчичную массу на бумагу из рулона на установке непрерывного действия. Сушат 45 минут при температуре 80 °С. Паровоздушная смесь отсасывается.

Высушенную бумажную ленту разрезают на листы 75х76х90 см, охлаждают 24 часа и разрезают на отдельные горчичники. Фасуют по 10 штук. Каждый 10-й имеет этикетку (инструкцию по применению). Пакеты по 10 штук укладывают в пачки по 600 штук.

При пользовании горчичник опускают на 5 мин в воду с температурой 37 °С и затем прикладывают к коже. Возникает жжение, то есть, горчичник применяется как сильно раздражающее средство.

При смачивании водой гликозид синигрин горчицы под влиянием фермента мирозина разлагается с образованием горчичного эфирного масла (C₃H₇NCS), обладающего раздражающими свойствами.



В настоящее время выпускают усовершенствованные горчичники в виде горчичника-пакета из термосваренной неразмокаемой пористой бумаги. Размер горчичника-пакета 11х10 см. Пакет разделен на 4 части, в каждой из которых содержит одинаковое количество порошка горчицы.

Жидкие пластыри – это такие, когда после улетучивания растворителей остается на коже пленка защитного характера. В жидкие пластыри или кожные клеи иногда вносят лекарственные вещества.

Коллодий – Collodium

Состав:

нитроклетчатки	4 ч
спирта	20 ч
эфира	76 ч.

Нитроклетчатка (коллоксилин) является взрывчатым веществом, поэтому ее часто перевозят в виде безопасного водного геля. В этом случае воду из студня вытесняют спиртом и добавляют эфир.

Эластичный коллодий содержит на 97 ч коллодия 3 части касторового масла.

Применяют для фиксации повязок или при ссадинах.

Клеол – Cleolum

Состав:

канифоли 45 ч

спирта 95° 37 ч

эфира 17 ч

масла подсолнечного 1 ч.

Жидкость Новикова Liquor Novicovi

Состав:

Танина 1 ч

бриллиантовой зелени 0,2 ч

спирта 96° 0,2 ч

масла касторового 0,5 ч

коллодия 20 ч.

Применяют для обработки ссадин, трещин и других мелких повреждений кожи.

Клей БФ-6 предложен проф. Школьниковым, представляет собой 20% раствор бакилит-формальдегидной смолы в спирте. Пластификатором является поливинилбутираль (бутвар). Это жидкость желто-бурого цвета, теряет на воздухе спирт и образует тонкую пленку, которая держится на коже 3-4 суток. Применяется также в хирургической практике для заклеивания ран. Устойчив, но может высохнуть. Регенерируют добавлением спирта до нужной концентрации.

Церигель – Cerigelum

Состав:

поливинилбутираля 4 ч

цетилпиридиния хлорида 0,2 ч

спирта 96° 100 ч.

Применяют для образования пленки на руках хирурга или медицинского работника перед операциями или заготовкой крови. Цетилпиридиния хлорид обладает сильным антимикробным действием.

Фуоропласт с перхлорвинилом – Furoplastum cum perchlorvinilo

Состав:

фурацилина 25 ч

диметилфталата 25 ч

перхлорвиниловой смолы 100 ч
ацетона 400 ч
хлороформа 475 ч.

Применяют для обработки царапин, трещин, ссадин.

Коллопласт – Collaplastum – представляет собой 5 % раствор касторового масла в коллодии.

Микропласт – Microplastum – представляет собой 1 % раствор левомицетина в коллопласте.

РАСТВОРЫ

Растворы (Solutiones) – всесторонне свободные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой.

Растворение является одним из случаев или вариантов массообменных процессов. При растворении происходит переход твердого вещества в жидкость в виде мельчайших частиц – молекул или ионов с образованием гомогенной системы. Главную роль в растворении играют процессы диффузии – молекулярной и конвективной.

При растворении сначала твердое тело соприкасается с растворителем, затем растворитель взаимодействует с молекулой вещества, сольватирует, разрушая кристаллические связи, и далее следует диффузия свободная или конвективная. Процесс растворения вещества описывается уравнением Noys-Whitney (1897 г)

$$\frac{dW}{dt} = KS (C_s - C_t) \quad (3.11)$$

где $\frac{dW}{dt}$ – скорость растворения;

K – константа скорости растворения;

S – поверхность растворяющегося вещества;

C_s – растворимость препарата в растворителе;

C_t – содержание вещества в растворе во время t .

Растворы подразделяются на собственно растворы, жидкости, воды и сиропы (Solutiones, Liqueores, Aquae, Sirupi)

В зависимости от растворителя растворы подразделяют на:

1. Solutiones aquosae.
2. Solutiones spirituosae.
3. Solutiones aetheraeae.
4. Solutiones glycerinatae.
5. Solutiones oleosae.

Процесс изготовления растворов состоит:

- а) из растворения веществ;
- б) отделения нерастворимой фазы;
- в) стандартизации.

При изготовлении растворов пользуются процессами, ускоряющими процесс растворения:

- 1) измельчением растворяемого вещества;
- 2) нагреванием;
- 3) перемешиванием.

Перемешивание усиливает процессы массообмена. Оно может осуществляться во вращающихся бочках.

Особым видом растворения, где не применяется механическое перемешивание, является гравитационное растворение. Перемешивание идет под действием силы тяжести.

Способы перемешивания:

- а) в трубопроводах смешивают жидкости (труба достаточно длинная, скорость потока велика);
 - б) циркуляционное перемешивание (циркуляция обеспечивается насосами);
 - в) механическое перемешивание:
 - лопастные мешалки (якорные, планетарные);
 - пропеллерные;
 - турбинные;
 - гравитационные.
 - г) пневматическое перемешивание:
 - острым паром;
 - газом в барботерах;
 - пульсационное перемешивание;
 - акустическое (ультразвуковое).
- На рис. 3.85 изображен принцип работы пропеллерной мешалки.

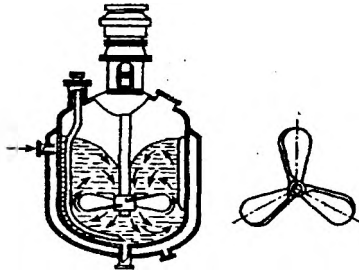


Рис. 3.85. Принцип работы пропеллерной мешалки.

Лопасты пропеллерной мешалки изогнуты от 0° у оси до 90° на конце лопасти. Постепенно меняющийся угол наклона плоскости мешалки при ее вращении создает интенсивные потоки, обеспечивает бо-

лее эффективное перемешивание, нежели лопастные мешалки. Скорость вращения мешалок от 160 до 1000 об/мин. Пропеллерные мешалки применяются для интенсивного перемешивания маловязких жидкостей, приготовления суспензий и эмульсий, взмучивании осадков.

Механическое перемешивание с помощью мешалок имеет недостатки:

- 1) трудоемкость обслуживания,
- 2) возможность поломки мешалок,
- 3) трудность подбора для них антикоррозийного материала,
- 4) кроме того через сальники проникают газообразные реагенты.

Барботажные устройства (перемешивание барботированием) также имеет недостаток: воздух, проходя через реактор, приводит к образованию большого количества аэрозолей, для очистки которого приходится создавать крупные и дорогостоящие очистные установки.

Новый тип химической и химико-фармацевтической аппаратуры, т.е. пульсационный, лишен указанных недостатков. Пульсационная аппаратура может использоваться для перемешивания жидкости в реакторе: жидкость-жидкость, жидкость – твердое тело, для интенсификации процессов массообмена, в частности экстрагирования, для фильтрования жидкостей, для перекачивания жидкостей и др.

При изготовлении растворов всегда имеет место наличие осадков, таких, как нерастворимые примеси или же образование какого-либо осадка в результате протекания химических реакций.

Отделение нерастворимых примесей осуществляют разными способами.

Отстаивание.

Процесс осаждения под действием сил тяжести называется отстаиванием.

Если частица массой m начинает падать под действием силы тяжести, то скорость ее падения первоначально возрастает. Однако с увеличением скорости будет расти сопротивление движению частицы и, соответственно, уменьшается ее ускорение. В результате, через короткий промежуток времени наступит динамическое равновесие, и частица начнет двигаться равномерно. Скорость такого равномерного движения частицы в среде называется скоростью осаждения и определяется уравнением Стокса:

$$V_{oc} = \frac{d^2 g (\gamma_T - \gamma_m)}{18\mu} \quad (3.12)$$

где d – диаметр частиц;

γ_m – плотность среды;
 γ_T – плотность частиц;
 μ – вязкость;
 g – ускорение силы тяжести.

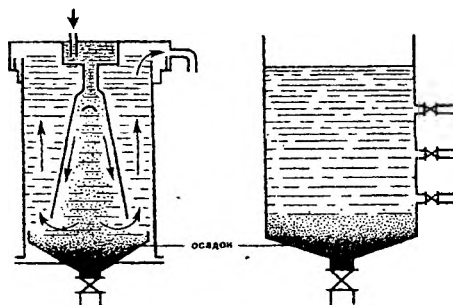


Рис. 3.86. Устройство отстойников полунепрерывного и периодического действия.

В отстойнике полунепрерывного действия (рис. 3.86 слева), взвесь подается в конический конус непрерывно. Частицы осаждаются и выпадают в осадок в основании отстойника. Очищенная жидкость поднимается вверх и сливается через патрубок с постоянной скоростью. Осадок удаляется периодически.

В отстойнике периодического действия (рис. 3.86 справа) имеется несколько вентилях установленных на различной высоте. Сначала отстоявшаяся жидкость сливается через верхний вентиль. Затем средний и затем нижний. Осадок удаляется после слива всей отстоявшейся жидкости.

Наиболее часто для отделения незначительного количества твердой фазы используется фильтрация. Основана на механическом задерживании твердых частиц при помощи пористой перегородки. Описывается первым и вторым уравнением фильтрации:

$$V_1 = \frac{P}{\mu \cdot R} \quad (3.13)$$

$$V_2 = \frac{R}{\mu \cdot (R_\phi + R_{oc})} \quad (3.14)$$

где V_1 и V_2 – скорость фильтрования,

P – давление жидкости на фильтрующую перегородку,

μ – вязкость среды,

R, R_ϕ – сопротивление фильтра,

R_{oc} – сопротивление осадка.

Первое уравнение фильтрации (3.13) видоизменяется во второе (3.14), если сопротивление фильтрованию механических примесей (осадка на фильтре) резко возрастает:

Фильтры подразделяются на:

- 1) работающие при атмосферном давлении (фильтр-мешки),
- 2) работающие при пониженном давлении (нутч-фильтры),
- 3) работающие при повышенном давлении (друк-фильтры).

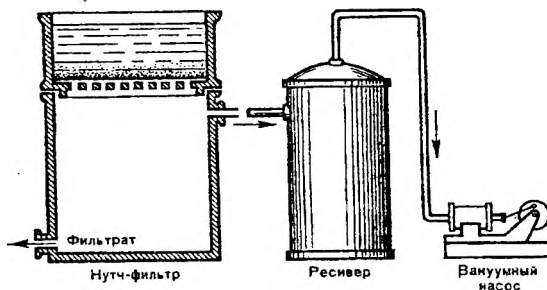


Рис. 3.87. Устройство установки для фильтрации с помощью нутч-фильтра.

Нутч-фильтр (рис. 3.87) представляет собой прочный цилиндр, разделенный перфорированной перегородкой на две части. На эту перегородку помещается фильтр (несколько слоев ткани) и сверху наливается фильтруемая жидкость. Фильтрат стекает и собирается в нижней части нутч-фильтра. Для ускорения процесса создания вакуума верхний патрубок через ресивер соединен с вакуумным насосом.

Нутч-фильтры нецелесообразно использовать для фильтрации летучих жидкостей, например спирта или эфира. В этом случае пары летучих растворителей в большом количестве попадают в окружающее пространство. Кроме потерь спирта, эфира и подобных им растворителей создается взрыво- и пожароопасная ситуация.

Нутч-фильтры целесообразно использовать, когда образовавшиеся осадки являются полезным продуктом и когда этот продукт надо отделить от растворимых примесей.

Устройство установки для фильтрования работающей под давлением изображено на рис. 3.88.

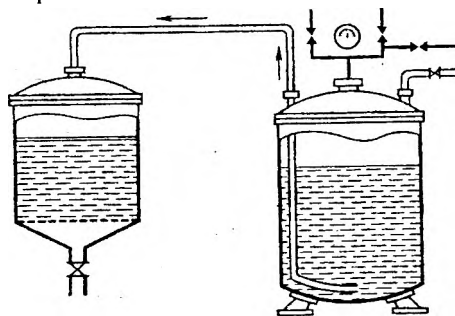


Рис. 3.88. Устройство установки для фильтрования с помощью друк-фильтра и montageю.

Рабочей частью установки является цилиндрическая емкость имеющая в нижней части перфорированную перегородку с фильтрующим материалом. Фильтр трубопроводом соединен с реактором. К верхней части реактора подсоединен трубопровод с вентилем, идущий от компрессора. При нагнетании воздуха или при подаче инертного газа, жидкость под давлением, фиксируемым манометром, через трубу поступает на фильтр. Давление при фильтровании может составлять 2 – 12 атм. Можно фильтровать летучие и нелетучие жидкости. Недостаток - необходимо разбирать друк-фильтр при замене фильтрующей перегородки.

К друк-фильтрам относятся также фильтр-прессы (рис. 3.89).

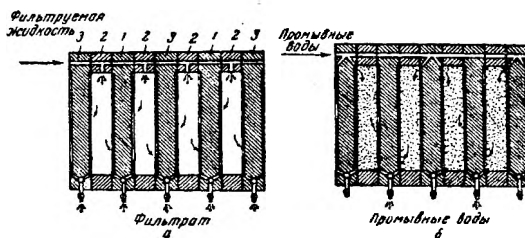


Рис. 3.89. Схема работы работы фильтр-пресса.

а – фильтрование; б – промывка осадка;

1 - фильтровальная плита; 2 – рама; 3 – промывная плита.

Они обладают высокой производительностью в связи с большой суммарной площадью фильтрующих перегородок.

Между плитами и рамами располагаются фильтрующие ткани.

Фильтр собирается и сжимается герметично из большого количества плит, фильтрующих перегородок и рам. В рамах и плитах имеются отверстия, которые при сборке фильтра образуют каналы, по которым в каждую раму подается фильтрующая жидкость. Пройдя через тканевые фильтры фильтрат по другим каналам вытекает из фильтра. Применяется фильтр-пресс для удаления незначительных по массе осадков, заполняющих свободное пространство рам. Для очистки фильтров промывную жидкость подают в обратном направлении под давлением 2 - 15 атм.

Часто при фильтровании образуются аморфные, слизистые осадки, которые прилипают к фильтрующему полотну и забивают поры.

В подобных случаях эффективным средством улучшения фильтрации и повышения качества фильтрата являются применение специальных фильтровальных добавок, вносимых в фильтруемую жидкость или наносимых предварительно на рабочую поверхность фильтра.

В качестве фильтрующих добавок применяют:

1. Диатомит (кизельгур) – рыхлая осадочная порода – инфузорная земля, состоящая из кремнистых панцирей микроскопических водорослей. По химической структуре близок к песку, отличается по структуре. Инфузорная земля подвергается переработке, измельчается, термически обрабатывается, кальцинируется и классифицируется.

2. Перлит – природный кремнезем.

3. Диабестос – смесь перлита или диатомита с асбестовым волокном.

4. Солка-флок – производные измельченной древесины – 100% целлюлоза.

5. Нерофил – фильтрующая добавка из угля.

Наиболее распространенным фильтром с намывным слоем является барабанный фильтр.

Центрифугирование – разделение жидких неоднородных систем под действием центробежных сил. Осуществляется в центрифугах фильтрующих, отстойных или суперцентрифугах.

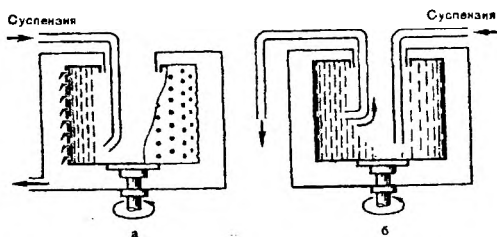


Рис. 3.90. Центрифуги фильтрующего (а) и отстойного (б) действия.

Центрифуга представляет собой барабан, в котором находится жидкость со взвешенными частицами (твердыми или жидкими). При вращении барабана каждая частичка будет испытывать действия двух сил – центробежной, направленной горизонтально по радиусу и вертикальной, направленной вертикально вниз. Равнодействующая сила называется фактором разделения и является основной характеристикой центрифуги:

$$F_r = \frac{W^2 \cdot R}{g} = \frac{R \cdot n^2}{900} \quad (3.15)$$

где F_r – фактор разделения

W – угловая скорость ротора;

R – радиус ротора

g – ускорение силы тяжести

n – число оборотов ротора в минуту.

Обычные центрифуги имеют $F_r < 3500$, а суперцентрифуги больше.

Фильтрующие и отстойные центрифуги вращаются со скоростью 5 – 10 тыс. об/мин. Суперцентрифуги вращаются со скоростью более 20 тыс. об/мин.

Центрифуги подразделяются на фильтрующие и отстойные. У фильтрующих центрифуг ротор перфорирован и выстлан изнутри фильтрующим материалом. Частицы дисперсной фазы осаждаются на фильтрующей перегородке, а жидкость под действием центробежной силы удаляется через отверстия в роторе.

В отстойной центрифуге дисперсная фаза под действием центробежной силы собирается на внутренней поверхности ротора, а осветленная жидкость сифоном сливается из центральной части ротора.

Прессование – разделение твердой и жидкой фазы, когда твердая преобладает и удерживает жидкую.

Осветление растворов обеспечивается применением адсорбентов.

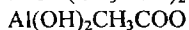
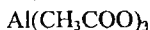
Частная технология растворов.

Жидкость Бурова – Liquor Burovi seu Liquor Aluminium acetatis.
8% раствор основного ацетата алюминия.

Предложена в 1857 г врачом Буровым, который работал на текстильной фабрике. Он заметил, что рабочие при травмах, ссадинах использовали раствор ацетата алюминия как примочку. Раны быстро заживали. Ацетат алюминия использовался при крашении тканей.

Врач Буров предложил получать раствор ацетата алюминия сливанием двух растворов: сульфата алюминия + ацетата свинца или свинцового сахара: $Al_2(SO_4)_3 + 3Pb(CH_3COO)_2 = 2Al(CH_3COO)_3 + 3PbSO_4 \downarrow$

Позже было выяснено что основные соли алюминия ацетата более активны. Возможны следующие соли:

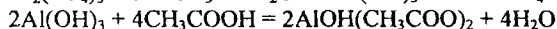
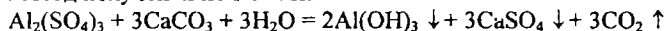


Наиболее активной оказалась одноосновная соль.

Поэтому были разработаны методы получения жидкости Бурова с образованием одноосновной соли алюминия. Таким образом, жидкость Бурова – это 8% раствор по массе-объему основного ацетата алюминия.

Буровская жидкость не имеет точно выясненной природы. Одни считают ее раствором основной алюминиево-уксусной соли, другие – коллоидным раствором $Al(OH)_3$ – пептизированным определенным количеством CH_3COOH .

Метод получения по ГФ VII.

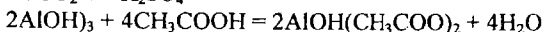
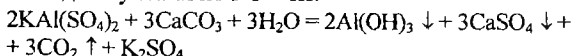


Взвесь карбоната кальция вносят по частям в раствор сульфата алюминия. Осадок отфильтровывают, промывают и растворяют в рассчитанном количестве уксусной кислоты, достаточном для образования одноосновной соли ацетата алюминия.

Буровская жидкость – нестойкий препарат и часто без всякой причины начинает мутнеть. Постепенно эта муть становится все гуще, и через некоторое время вся жидкость превращается в густую желатинообразную массу. Причину порчи приписывают воздуху, парам аммиака, щелочности стекла, неточным количественным соотношениям ингредиентов, присутствию сульфатов и др.

Предлагается стабилизировать жидкость Бурова прибавлением 1-5% винно-каменной кислоты или 0,75-5% борной кислоты либо вместе.

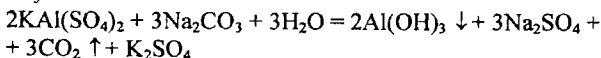
Метод получения по ГФ VIII.



На 46,5 части квасцов берут 14,5 части карбоната кальция и 39 частей 30% раствора уксусной кислоты. Из 46,5 частей квасцов получается примерно 200 частей жидкости Бурова.

Удаление из раствора сульфата калия проводят декантированием 6-7 раз. Проводят пробу с $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_2]_6$. При наличии в растворе ионов калия образуется осадок желтоватого цвета. Примесь железа удаляют фильтрованием через слой активированного угля. Плотность раствора 1,044-1,048.

При отсутствии мела можно использовать кальцинированную соду Na_2CO_3 .



Раствор $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$ вливают в раствор соды. Жидкость отстаивают. Осадок промывают, растворяют в CH_3COOH . Избыток SO_4^{2-} удаляют эквивалентным количеством бария.

Электролизный метод разработан Коноваловой 1956 г. Основан на анодном растворении металлического алюминия в растворе уксусной кислоты.

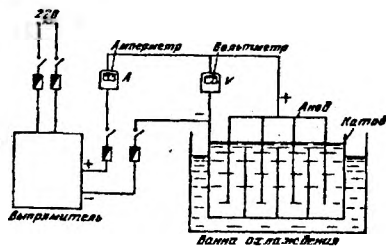
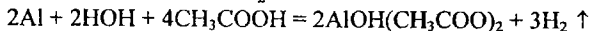
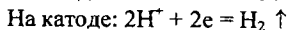
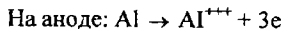
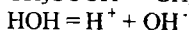
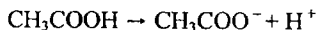


Рис. 3.91. Установка для получения жидкости Бурова методом электролиза.



В ванну заливают 8 % раствор уксусной кислоты. При охлаждении электролитической ванны и невысоких плотностях постоянного тока происходит неполный электролиз воды и осуществляется растворение алюминия. Процесс заканчивается, когда в электролитической ванне концентрация ионов алюминия и гидроксильных станет достаточной для образования одноосновного ацетата алюминия в концентрации 8 %. В этот момент плотность раствора будет равна 1,036 - 1,038, а pH подымается с 2 до 4,2 - 4,3.

Осветление раствора проводят активированным углем (0,2%).

Жидкость Бурова разливают в бутылки по 25-30 л, тщательно закупоривают и хранят в прохладном месте. Мутный препарат может быть отпущен после фильтрации, если удовлетворяет требованиям ГФ.

Применяют в разведении 1:10, 1:20 и более для полосканий, примочек, спринцеваний при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых.

Раствор основного ацетата свинца – *Solutio Plumbi subacetatis*.
Plumbum aceticum basicum solutum, Liquor Plumbi subacetatis.

Свинцовый уксус известен с VIII столетия и в настоящее время еще применяется.

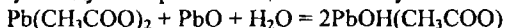
Состав по ГФ IX:

$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	3 ч
PbO	1 ч
H_2O	10 ч

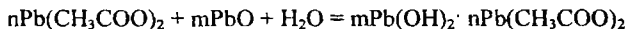
В воде не должно быть CO_2 , иначе образуется осадок PbCO_3 .

I метод получения.

1 часть PbO растирают в мельчайший порошок и смешивают с 3 частями ацетата свинца и 1 частью воды. Смесь нагревают при температуре 100-125°C и перемешивают до побеления массы. Затем добавляют остальную воду и нагревают еще 10-15 минут.



или



Водные растворы ацетата свинца способны поглощать значительное количество окиси свинца.

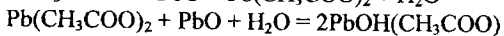
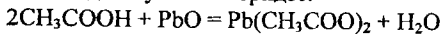
Горячую жидкость разливают в сосуды, плотно закупоривают и настаивают 1-3 дня, помешивая. Затем быстро фильтруют под вакуумом. Фильтрат разводят свежeproкипяченной водой без CO_2 до плотности 1,225-1,230. Слянки заполняют по возможности полно и хорошо закупоривают.

Ацетата свинца берется больше, так как часть теряется на карбонаты и другие соли.

II метод получения.

Реакция между ацетатом свинца и оксидом свинца протекает и при обычной температуре, но более длительное время. Настаивают 7 суток, затем фильтруют, как в I методе.

III метод получения Беридзе.



100 ч 80% уксусной кислоты разбавляют 20 ч воды, нагревают до 60°C и прибавляют 190 ч PbO. Смесь нагревают до полного растворения оксида свинца при температуре 80°C, разбавляют 700 ч воды без CO₂ с температурой 80-95°C и отстаивают 48 часов. Декантируют с осадка PbCO₃.

Aqua Plumbi представляет собой 2% раствор свинцового уксуса.

Применяют только наружно для примочек и компрессов, за исключением глазной практики. Обладает вяжущим действием. Осаждает белки на поверхности ткани. Образуется плотный струп, который защищает раневую поверхность от внешних раздражений и способствует уменьшению воспалительных явлений.

ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПИРТОВ И МАСЕЛ

Медицинские спирты – *Spiritus medicinales* – представляют собой растворы лекарственных веществ в спирте различной крепости. К ним относятся также официальные водно-спиртовые смеси. В настоящее время медицинские спирты получают простым растворением лекарственных веществ в спирте. Если крепость спирта не указана, то используют 90° спирт.

Раньше существовал еще один метод получения медицинских спиртов, а именно: способ перегонки. В настоящее время он не применяется.

Приготовление спиртовых растворов почти ничем не отличается от приготовления, например, водных растворов. Необходимо только учитывать, что спирт легко летуч и огнеопасен. Поэтому все работы по получению спиртовых растворов надо проводить по возможности в закрытых сосудах и соблюдать технику безопасности.

Номенклатура медицинских спиртов

Официальные водно-спиртовые растворы – это растворы спирта крепостью 95°, 90°, 70°, 40°.

1. Бестужева капли, спирто-эфирный раствор хлористого железа - *Spiritus aetherus. Tinctura ferri chlorati aetherea.*

Препарат представляет собой прозрачную золотисто-желтого цвета жидкость с эфирным запахом, жгучего и вязущего вкуса. Содержит 1% закисного железа. Применяют при малокровии по 10-30 капель 2-3 раза в день.

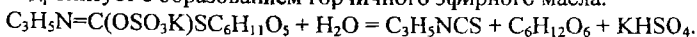
2. Горчичный спирт – *Spiritus sinapis.*

Состав: масла горчичного эфирного 1 ч
спирта 90° 49 ч.

Получают растворением эфирного масла в спирте. При изготовлении раствора с эфирным маслом надо обращаться осторожно, т.к. он раздражает кожу, слизистые оболочки дыхательных путей и вызывает слезотечение.

Эфирное горчичное масло получают из семян сарепской или черной горчицы. В семенах горчицы наряду с другими веществами содержится гликозид – синигрин. Из этого гликозида и получается эфирное масло. Обезжиренные жмыхи горчицы настаивают с водой, и затем образовавшееся эфирное масло отгоняют с водяным паром.

Гликозид синигрин под действием фермента мирозина в водной среде гидролизует с образованием горчичного эфирного масла.



Горчичное масло может быть получено также синтетически.

Препарат представляет собой бесцветную жидкость с характерным запахом эфирного горчичного масла. Готовят в небольших количествах на непродолжительный срок. При хранении спирт реагирует с маслом. Сохраняют в темноте.

3. Камфорный спирт – Spiritus camphoratus.

Состав: камфоры 1 ч
спирта 90° 7 ч
воды очищенной 2 ч.

Камфору в мелких кусочках растворяют в спирте, затем прибавляют воду жидкость взбалтывают и фильтруют.

Препарат представляет собой бесцветную жидкость с камфорным запахом. Плотность 0,884 – 0,888.

Применяется наружно для растираний.

4. Лавандовый спирт – Spiritus Lavandulae.

Состав: лавандового масла эфирного 1 ч
спирта 90° 25 ч
спирта 70° 74 ч.

Масло растворяют в 90° спирте, добавляют 70° спирт и жидкость фильтруют.

Препарат представляет собой бесцветную жидкость с запахом лаванды.

Применяют как ароматический компонент при растираниях, входит в состав сложного мыльного спирта.

Хранят в хорошо закрытых сосудах при комнатной температуре. Срок годности 5 – 10 лет.

5. Ментоловый спирт – Spiritus Mentholi.

Состав: ментола 1 или 2 ч
спирта 90° 99 или 98 ч.

Получают простым растворением ментола в спирте.

Препарат – прозрачная бесцветная жидкость с запахом ментола.

Применяется наружно как успокаивающее, болеутоляющее (отвлекающее) средство при зуде, невралгиях, мигрени.

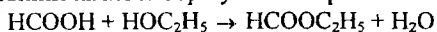
6. Муравьиный спирт – Spiritus acidi formici

Состав: муравьиной кислоты 1 ч
спирта 90° 19 ч.

Готовят смешиванием муравьиной кислоты и спирта. По ГФ V издания муравьиный спирт получали перегонкой лесных муравьев с парами спирта. Полученный отгон содержал в основном муравьиную кислоту и эфирное масло. В настоящее время этот способ оставлен, так как разработаны синтетические методы получения муравьиной кислоты.

Препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость своеобразного запаха кислой реакции.

Заготавливают на непродолжительный срок, так как при хранении муравьиная кислота образует со спиртом сложный эфир:



Вследствие этого спирт частично теряет свои раздражающие свойства, ради которых он применяется.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

7. Гофмановские капли – Эфир со спиртом – Spiritus aethereus

Состав: эфира 1 или 2 ч

спирта 90° 4 ч.

Получение: в бутылку сначала отвешивают спирт, а затем добавляют эфир, взбалтывают и закрывают стеклянной пробкой.

Препарат представляет собой бесцветную летучую, легко воспламеняющуюся жидкость, с запахом спирта и эфира, жгучего вкуса, нейтральной реакции.

Хранят в хорошо закупоренных бутылках, в защищенном от света месте, вдали от огня.

Применяют при упадке сердечной деятельности, а так же при рвотах в каплях по 10-20 капель на прием.

8. Салициловый спирт – Spiritus acidi salicylici 1%.

Состав: салициловой кислоты 1 ч

спирта 90° 66 ч

воды очищенной 33 ч.

Приготовление: салициловую кислоту растворяют в спирте, затем при помешивании добавляют воду и фильтруют.

Применяют наружно при невралгических болях, как антисептическое, отвлекающее, раздражающее средство.

9. Нашатырно-анисовые капли – Liquor Ammonii anisatus.

Состав: масла анисового 2,81 г

раствора аммиака 15 мл

спирта 90° до 100 мл.

Приготовление: анисовое масло растворяют в спирте, добавляют раствор аммиака и жидкость фильтруют, прикрывая воронку для возможного уменьшения потерь аммиака.

Препарат представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка желтоватую жидкость с сильным анисовым запахом и запахом аммиака.

Хранят в склянках с притертыми пробками.

Применяют в качестве отхаркивающего средства, особенно при бронхитах. Дозы взрослым – 5-10 капель на прием; детям до 1 года – 1-2 капли; детям 2-5 лет – 2-5 капель.

10. Борный спирт – *Spiritus acidī borici*.

Состав: борной кислоты	3 ч
спирта 90°	66 ч
воды	33 ч.

Получение: борную кислоту растворяют в спирте и затем прибавляют воду. Раствор фильтруют.

Препарат – бесцветная прозрачная жидкость с запахом спирта. Применяется наружно в качестве антисептического средства.

Спиртовые растворы борной кислоты изготавливают на 70° спирте. Если врачом выписан борный спирт без указания крепости – берут 70° спирт, несмотря на то, что в ГФ есть указания брать в подобных случаях 90° спирт. Если врач точно указал крепость спирта, то готовят на спирту указанной крепости.

11. Спиртовой раствор йода 10%. Настойка йода 10%.

Solutio Jodi spirituosa 10%. Tinctura Jodi 10%.

Данный раствор применяется более 100 лет как антисептическое средство. В старину его получали настаиванием морских водорослей, содержащих йод. Так как извлечение имело бурую окраску, то и получило название – настойка. От лат. *tingere* – окрашивать.

В настоящее время получают 10% настойку йода из спирта и йода.

Состав: йода	– 10 ч
спирта 95° до 100 объемных частей.	

10% раствор йода близок к насыщенному, так как растворимость йода в спирте составляет 1 : 9,5.

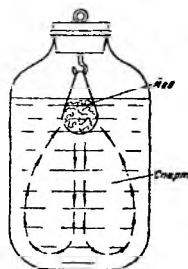


Рис. 3.92. Схема получения настойки йода.

Растворимость йода изменяется в зависимости от температуры. С понижением температуры растворимость йода снижается. Так, например, если при 0°C растворимость йода составляет 9,9%, то при -10°C – 8,9%. Это нужно учитывать при хранении. Наибольшая растворимость йода наблюдается при комнатной температуре.

Приготовление раствора. Йод – тяжелый элемент. Открыт в 1811 г. Куртуа. Свое название получил в связи с цветом паров. От греческого $\iota\omicron\epsilon\iota\delta\eta\varsigma$ (йодес) – фиолетовый.

Для лучшего растворения йода его подвешивают в марлевом мешочке в сосуде, куда налит почти весь спирт (рис. 3.92).

Спирт проникает в мешок и растворяет йод, который под действием силы тяжести опускается вниз, уступая место свежему экстрагенту.

Диффузия продолжается до полного растворения йода. Такой раствор не надо фильтровать, так как механические загрязнения остались в марлевом мешке. Далее оставшимся спиртом смывают йод и прибавляют к готовому продукту.

Кроме этого, имеется еще один метод растворения йода.

В котел загружают спирт и йод. Котел обязательно должен иметь мешалку. Для лучшего растворения включают мешалку, после растворения йода раствор настаивают сутки и фильтруют с помощью вакуума.

При приготовлении растворов йода всегда нужно применять керамическую или стеклянную посуду, так как с другими материалами (металлами) йод как сильный окислитель легко реагирует.

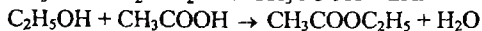
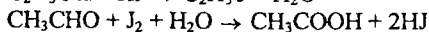
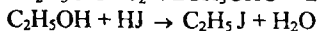
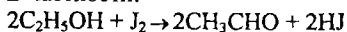
Кроме того, при изготовлении растворов йода нужно соблюдать меры предосторожности. Йод ядовит. Пары йода раздражают слизистые оболочки и вызывают дерматиты кожи. Поэтому в помещении, где готовят настойки йода, должна быть хорошая вытяжная вентиляция, рабочие должны надевать респираторы и резиновые перчатки.

При попадании раствора йода на кожу его смывают раствором тиосульфата или воды.

Настойка йода 10% имеет срок годности 1 месяц. Поэтому ее готовят на непродолжительный срок по специальным требованиям. Чаще всего готовят 10% настойку в аптеке.

Ограничение срока годности настойки вызвано тем, что йод как сильный окислитель реагирует с растворителем – спиртом с образованием целого ряда нежелательных продуктов.

В частности:



В результате этого при хранении 10% йодной настойки в течение года содержание йода уменьшается на 25%. Хранят по списку Б. Высшая разовая доза 8 капель, суточная – 25.

Нестойкость 10% раствора йода побудили проводить исследования, направленные на повышение его устойчивости. Практическим результатом этого явилась пропись 5% настойки йода, как более стойкого препарата.

5% настойка йода или 5% спиртовой раствор йода применяется как фармакопейный препарат с 1946 года.

Solutio Jodi spirituosa 5%. Tinctura Jodi 5%.

Состав: йода 5 г

калия йодида 2 г

воды и спирта 95% – поровну до 100 мл.

Прибавление к спиртовым растворам йода небольших количеств йодидов и бромидов значительно повышает устойчивость растворов, а прибавление йодидов в количестве 40-50% к массе йода делает устойчивым растворы йода уже при длительном хранении.

Кроме того, оказалось возможным снизить крепость спирта в настойках, что дает существенную экономию.

Механизм стабилизирующего действия йодидов окончательно не выяснен. Одно время считали, например, что йодиды в растворе окисляются до йодноватокалиевой соли – KJO_3 , которая с йодистоводородной кислотой дает йод.

Вероятнее всего, что стабилизация йода достигается за счет образования комплекса $J_2 + KJ = KJ_3$.

Приготовление: йодид калия растворяют в двойном объеме (по отношению к KJ) смеси равных объемов спирта и воды и прибавляют йод.

После полного растворения доводят смесью спирта и воды до нужного объема.

Раствор фильтруют через фильтр-грибок при помощи вакуума.

Второй способ приготовления 5% настойки йода.

В данном способе используют вместо йодида – бромид калия. Так как бромид калия хуже стабилизирует J_2 , то его берется на 20% больше йодида, вместо двух частей – 2,5 и спирта берется на 1/3 больше.

Получение: 5 ч йода растворяют в спирте 90° (70 объемных частей). Бромид калия – 2,5 ч растворяют в воде – 30 ч и затем оба раствора смешивают.

Содержание спирта 66% объемных частей (с KBr)

Содержание спирта 46-48% объемных частей (с KJ).

Сохраняют с предосторожностью (список Б) в склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте. В склянках укупоривающего материала лучше применять притертые стеклянные пробки (резиновые и корковые разлагаются парами J_2).

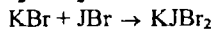
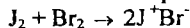
Высшая разовая доза 15 капель, суточная – 50.

1 и 2% спиртовые растворы йода готовят на 96° спирте, без добавления йодида калия. Поэтому использовать фармакопейный 5% раствор йода для приготовления 1 и 2% растворов J_2 нельзя. Описываемые растворы хранят с предосторожностью (Б) в склянках с притертыми пробками, в защищенном от света месте. Готовят растворы на непродолжительный срок (до 1 месяца).

Йодбромидная настойка.

Йод диссоциирует $J_2 \rightleftharpoons J^+ + J^-$. Только электроположительный йод обладает антимикробным действием.

В мерную колбу вносят 50 г KBr, 100 мл воды, 25 г J_2 + 15 г Br_2 под тягой (либо 40,0 г бромистого йода), перемешивают и разводят смесью равных объемов спирта 95% и воды до 1 литра.



Препарат – прозрачная жидкость с запахом йода, нейтральной реакции, срок хранения 1 год.

В 4% йодбромидной настойке весь йод является электроположительным и одновалентным. Отсюда – большая экономия йода.

Йодиол – Jodinolum

Препарат предложен лабораторией химии растений Ленинградского ботанического института им. Комарова. Препарат обладает широким антимикробным действием, как и другие препараты йода. Однако ему присуще важное качество – отсутствие токсичности при наружном, пе-

поральном, внутримышечном, внутривенном, внутривисцеральном и интрабронхиальном введении.

Сам йод токсичен. Введение 2-3 г внутрь – смертельно. Йодиды – нетоксичны (допустимо применение внутрь до 100,0 г), но совершенно лишены антисептических свойств.

Способ получения йодиола: 9 г поливинилового спирта заливают 800 г воды, оставляют для набухания полимера на 1-24 часа, нагревают 0,5-3 часа при 80-100⁰С до получения прозрачного раствора, охлаждают до 20⁰С и приливают 200 г водного раствора, содержащего 1 г J₂ и 3 г KJ. Раствор окрашивается в синий цвет. Устойчив несколько лет.

Применяется для лечения: хронических и острых тонзилитов, при гнойных осложнениях, при хирургических заболеваниях, при гнойном перитоните, остром гнойном мастите, инфицированных ранах, термических и химических ожогах.

Йодонат – Jodonatum

Водный раствор комплекса ПАВ (алкилсульфат RSO₃Na) с йодом в количестве 3%.

Состав: йода	52 ч
калия йодида	52 ч
концентрированной ортофосфорной кислоты (х.ч.)	50 ч
сульфонат-эмульгатора (волгонат)	242,72 ч
воды очищенной	до 1 л.

Приготовление: водный раствор сульфоната-эмульгатора смешивают в течение 5 ч с водным раствором смеси J₂ и KJ, подкисляют ортофосфорной кислотой и выдерживают 7-10 суток.

Препарат – жидкость темно-коричневого цвета. Применяется в качестве антисептика для обеззараживания кожи операционного поля без предварительного мытья (по 5-7 мл 1% раствора J₂). Перед применением препарат разводят очищенной водой (лучше стерильной) в 4,5 раз до содержания йода 1%.

Хранят в защищенном от света месте 1 год.

Медицинские спирты моющего и дезинфицирующего действия

Мыльный спирт – Spiritus saponatus

Состав: едкого кали	23 ч
воды	75 ч
масла подсолнечного	100 ч
спирта 90 ⁰	300 ч.

Приготовление: 23 части едкого калия растворяют в смеси, состоящей из 65 частей 90° спирта и 45 частей воды. Полученный раствор помещают в котел с обратным холодильником и мешалкой.

К раствору прибавляют 100 частей подсолнечного масла. Смесь при постоянном помешивании нагревают до получения однообразной прозрачной массы (до полного омыления). После этого добавляют остаточное количество спирта и воды. Смесь отстаивают в прохладном месте в течение 8 дней, затем фильтруют.

Сложный мыльный спирт – Spiritus saponatus compositus
seu Spiritus saponatus kalini Hebrae.

Состав: мыла калийного (зеленого)	20 г
спирта 90°	8 мл
спирта лавандового	3 мл
воды	2 мл.

Получение: 20 г мыла калийного смешивают с 2 мл воды и смесь нагревают паром в открытом котле до получения жидкой массы. Эту массу растворяют в смеси, состоящей из 8 частей 90° спирта и 3 частей лавандового спирта.

Лизоформ – Lisoformium.

Liquor formaldehydi saponatus

Состав: формалина	40 ч
мыла калийного	40 ч
спирта 90°	20 ч

Получение: мыло растворяют в формалине при помешивании и добавляют спирт. Через 48 часов фильтруют. Оказывает дезинфицирующее действие.

1% раствор бриллиантовой зелени готовят на 60° спирте;

0,1% раствор риванола готовят на 90° спирте.

1% раствор метиленовой сини – Solutio Methyleni coerulei 1% spirituosа готовят на 60° спирте.

Получение: 1 г. метиленового синего растворяют при температуре 90°С в 40 мл воды при тщательном перемешивании. Водный раствор сливают, а в сосуд прибавляют 60 мл 96° спирта. К нему прибавляют насыщенный водный раствор метиленовой сини.

Масляные растворы

Ментоловое масло – Oleum Mentholi

Представляет собой 1 и 2% раствор ментола в вазелиновом масле. Ментол растворяют в подогретом вазелиновом масле.

КАПСУЛЫ

Как указывается в ГФ XI капсулы (Capsulae) представляют собой дозированную форму, состоящую из лекарственного средства, заключенного в оболочку. Капсулы предназначены для приема внутрь, а также для ректального и вагинального введения.

В желатиновые оболочки помещают гранулированные, порошкообразные, пастообразные и жидкие лекарственные вещества.

Обычно в капсулах отпускаются лекарства, имеющие неприятный вкус или запах, обладающие красящими или раздражающими свойствами. Для локализации действия применяют глютоидные капсулы.

Капсулы вмещают от 0,1 г до 1,5 г вещества.



Рис. 3.93. Виды желатиновых капсул.

Желатиновые капсулы делятся на:

- 1) желатиновые капсулы с крышечкой *capsulae operculatae*;
- 2) мягкие или эластичные желатиновые капсулы *capsulae molles seu elasticae*;
- 3) тубатины *tubatinae*;
- 4) желатиновые перлы или жемчужины *perlae gelatinosae*.

Перечисленные выше виды капсул можно сделать не растворяющимися в кислой среде и растворяющимися в щелочной. Такие капсулы называются геладуратовыми или глютоидными (*Capsulae glutoidales*).

Фирмой "Capsugel" разработан новый тип твердых желатиновых капсул Coni-Snap Supro (рис. 3.94), обеспечивающих максимальную надежность применения. Капсула по-прежнему состоит из двух половинок, но верхняя настолько закрывает нижнюю, что видимой остается лишь ее закругленная часть. Для раскрытия такой капсулы требуются исключительно большие усилия, что объясняется в первую очередь наличием замыкающих желобков. Поэтому открыть такую капсулу вручную без повреждения невозможно.

Капсулы Coni-Snap Supro представляют усовершенствованный вариант ранее выпускавшихся капсул Coni-Snap.

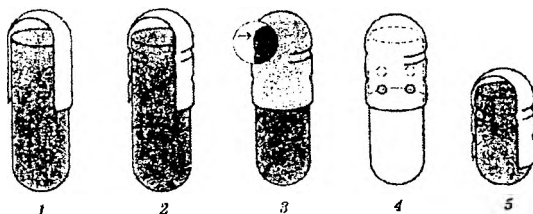


Рис. 3.94. Твердые желатиновые капсулы:

1 - STANDART; 2 - SNAP-FIT™; 3 - CONI-SNAP™; 4 - CONI-SNAP™ (с дополнительными 4-мя ямочками); 5 - CONI-SNAP SUPRO™.

Новый тип капсул характеризуется наличием двух предварительно выполненных скрепляющих бороздок (3), надежно замыкающих желобков (2) и конусообразных краев (1). Глубокое перекрытие обеих половинок капсулы защищает содержимое от сжатия. В результате капсулы обеспечивают большую надежность, кроме того, она имеет необычную форму, что улучшает идентификацию продукта.

Новые капсулы выпускаются 5 типоразмеров вместимостью от 0,21 до 0,68 мл.

Первые упоминания о желатиновых капсулах как оболочке для лекарственных веществ относятся к 1833 г. (патент французских аптекарей Mothes и Dublanc).

Наибольший интерес к капсулам возник в 50-е годы XX столетия в связи с введением в медицинскую практику антибиотиков.

Под термином желатиновые капсулы понимают:

1) готовую лекарственную форму, наполненную жидкими, пастообразными, сыпучими и гранулированными веществами.

2) емкости вместимости капсулы с крышечками, которые заполняются лекарственными веществами в аптеке или на заводе по мере необходимости.

Капсулированные лекарства занимают третье место после таблеток и ампул. В мире производится ежегодно более 30 млрд. капсул.

Преимущества:

1. Желатиновые капсулы имеют высокую биодоступность, легко растворяются (30-45 минут в желудке), не нужно влажной грануляции, теплового воздействия, давления прессования как у таблеток.

2. Удобны для наполнения красящими, пачкающими и несовместимыми веществами (капсула в капсуле).

3. Оболочка предохраняет лекарственное вещество от воздействия воздуха, света, влаги, пыли, непроницаема для кислорода, летучих жидкостей (CCl_4 , амилнитрита, эфирных масел).

4. Легко проглатывать детям и взрослым, отсутствие запаха и вкуса, физиологическая инертность.

5. Обеспечение локальности действия за счет введения в капсулы вспомогательных веществ, локализация действия, пролонгирование действия (спансулы).

6. Возможность применения не только per os но и другими путями (ректально).

По требованию ГФ XI в 1,0 г желатина должно быть не более 1000 бактерий.

Поэтому применяются консерванты 0,4% нипагина, 0,4% нипазола, 0,1-0,2% сорбиновой кислоты, 0,06% β -нафтола.

В качестве красителей используют: оксид титана, красный 2С, тропеолин 00, тартразин и др.

Энтеросолюбилизация капсул. Задубление желатина (кислотоустойчивые).

1. Обработка раствором или парами формалина (1 мл раствора формалина на 1 литр емкости на 3 часа или погружением капсул на 1 час в смесь 3 ч формалина и 97 частей 95⁰ этилового спирта.

ГФ X не приводит метода. Недостатком задубления является то, что распадаемость капсул в желудке при хранении падает до 1 часа и более в течение месяца.

2. Введение в желатиновую массу ацидорезистентных соединений. Из множества исследованных лучше всего Na-соль АФЦ в количестве 5-10%.

При кислых значениях pH Na-соль АФЦ переходит в АФЦ, не омыляется и не набухает в кислой среде, а в кишечном соке под действием ферментов, разлагающих эфиры, энтеросолюбильная капсула быстро распадается.

3. Покрытие оболочками из смол, жиров, воска, стеариновой кислоты, салола, шеллака, фталевой кислоты, но лучше всего пленкообразователь АФЦ.

Методы получения желатиновых капсул. Мягкие и твердые желатиновые капсулы имеют чаще всего шарообразную, овальную, яйцевидную продолговатую форму и легко деформируются, облегчая проглатывание.

Для их получения необходимы: желатин, глицерин и вода. Могут применяться красящие, ароматизирующие вещества, консерванты и пластификаторы. Обычно соотношение между этими компонентами простое 1:1:1. Однако оно, то есть это соотношение, может меняться в сторону увеличения жидких компонентов (до двойного и более количества воды и глицерина).

Добавляют пластификаторы спен 3-15%; красители окись титана, тартразин, индиго; антиоксиданты $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, кислоту салициловую, нипагин, нипазол и др.

Массу готовят в котле с паровой рубашкой и мешалкой.

I вариант: набухание желатина 1,5-2 часа в воде комнатной температуры, затем растворение при нагревании до 75°C .

II вариант: без набухания в горячей воде температурой 75°C растворяют желатин и добавляют остальные компоненты.

Технологический процесс получения пустых мягких капсул состоит из следующих операций:

1. Приготовление массы. Необходимое количество желатина заливают в котле с паровой рубашкой водой, перемешивают и оставляют на 1 час для набухания массы. В водно-глицериновой смеси растворяют консерванты нипагин или нипазол и затем желатин при температуре $82-84^\circ\text{C}$.

Затем при температуре 75°C при помешивании добавляют глицерин, 0,5% салициловой кислоты и 0,15% метабисульфита калия по отношению к массе желатина. Салициловая кислота и метабисульфит калия добавляют как консервирующие и стабилизирующие вещества.

Массу перемешивают осторожно, чтобы в нее не попало много пузырьков воздуха. Если не соблюдать этого условия, то в дальнейшем приготовленные капсулы будут иметь по стенкам пузырьки, что приведет к их непрочности, браку. Для удаления воздуха из массы создают вакуум в реакторе. Готовую массу выдерживают в термостате при температуре 45°C в течение 24 часов и после анализа перемешивают.

2. Подготовка пустых оболочек капсул.

Для получения пустых капсул применяются так называемые оливки. Они представляют собой овальное, хорошо отполированное металлическое тело, с одного конца которого прикреплен стержень. Оливки укрепляют в рамке с помощью стержней и смазывают или обтирают периковым или растительным маслом.

Затем оливки охлаждают в рамке 5-6 мин при температуре 3-8⁰С. Можно охлаждать оливки в холодильнике. Охлажденные формочки плавно опускают в мокальную ванну на 1-2 сек и затем вынимают, дают стечь лишней массе, переворачивают и ставят на 10-15 минут в холодильник при температуре 5⁰С или в холодное место и охлаждают при помощи вентилятора.

Вполне застывшую пленку подрезают у стержня и аккуратно снимают капсулы. Бракованные капсулы с неровной поверхностью, утолщениями и пузырьками воздуха отбраковывают.

В настоящее время для производства пустых желатиновых капсул используют автоматы.

3. Наполнение капсул.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, капсулы заполняют различными способами.

Если вещества жидкие, например, масла, то чаще всего применяют шприцевые установки. Наполнение ведут следующим способом: полную капсулу вставляют в подставку отверстием вверх и аккуратно, чтобы не смочить края отверстия капсулы, вводят под давлением поршня шприца жидкость, чаще всего масло (дозатор Ракова). Если края капсулы окажутся смоченными маслом, то тогда капсулу плохо запаивать.

Если капсулу заполняют порошком, то для этой цели используют специальные воронки.

4. Запайка капсул.

Капсулы не вынимают из подставки и не берут руками, так как при легком сдавливании из нее выливается жидкость. Запаивание производят в тех же подставках. Для этого на отверстие капсулы наносят с помощью кисти или проволоочной петли 2 капли желатина.

Первая капля заплавляет отверстие, а вторая придает ей красивую яйцевидную форму. Можно заплавлять отверстие с помощью паяльника, подогретого до 55-65⁰С.

5. Отбраковка.

Запаянные капсулы подвергают браковке. В первую очередь отбраковывают капсулы, дающие течь при сжатии их пальцами. Бракуют также мутные, непрозрачные капсулы и имеющие механические загрязнения. Если капсулы с наружной стороны запачканы, то их промывают 96⁰ спиртом.

6. Сушка. Готовые капсулы сушат в течение 20 часов при температуре 23-26⁰С при помощи сухого воздуха. После сушки капсулы вновь проверяют на герметичность. Плохо закупоренные капсулы бракуют. Брак утилизируют.

7. Шлифовка в грануляторе.

8. Промывка трихлорэтиленом или изопропиловым спиртом 5-10 мин для удаления масел и др. механических примесей и сушка. Производится 2-3 раза.

9. Упаковка капсул. Капсулы упаковывают в баночки, отделяя их друг от друга бумагой.

10. Регенерация капсул.

11. Хранят капсулы при температуре не выше 15-20⁰С в сухом помещении. Во влажном помещении поверхность капсул набухает, делается мутной и иногда покрывается плесенью.

Примеры состава капсул. Капсулы Olimetinum

Состав:

масла мяты перечной	0,017 г
масла терпентинного очищенного	0,0341 г
масла айрного	0,025 г
масла оливкового	0,9205 г
серы очищенной	0,034 г.

Используют при лечении и для профилактики почечнокаменной и желчекаменной болезни.

Оптимальный состав желатиновой массы для капсул "Олиметин":

желатина	37,36%
глицерина	27,10%
Na ₂ S ₂ O ₅	0,05%
салициловой кислоты или нипагина	0,12%
воды	до 100%

Оптимальный состав желатиновой массы для капсул с касторовым маслом:

желатина	41,67%
глицерина	22,91%
Na ₂ S ₂ O ₅	0,05%
салициловой кислоты или нипагина	0,12%
воды	до 100%

Второй метод получения капсул – капельный. Он разработан голландской фирмой "Globex". Метод основан на образовании желатиновых капель, содержащих внутри жидкое лекарственное вещество или его раствор. Процесс получения капсул капельным методом представлен на рис. 3.95.

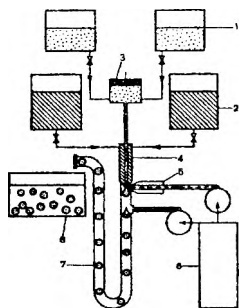


Рис. 3.95. Процесс получения капсул капельным методом на автоматах типа "Mark".

1-резервуар, 2-желатиновая масса, 3-дозировующее устройство, 4-жиклерный узел, 5-пульсатор, 6-система насосов, 7-охладитель, 8-сосуд.

Масляный раствор лекарственного вещества из резервуара 1 поступает в дозирующее устройство 3 и выталкивается одновременно с расплавленной желатиновой массой 2 в жиклерный узел 4.

С помощью пульсатора 5 капли отрываются и поступают через сообщающийся сосуд 7 в емкость 8. Из емкости 6 холодное вазелиновое или оливковое масло +4 °С подается насосами в жиклерный узел и охладители 7 и 5.

Капсулы отделяют от масла, промывают и сушат в камерах воздушным потоком (скорость потока 3 м/с) и быстро удаляют влагу из оболочки капсулы.

Производительность аппарата 28-100 тыс. капсул в час.

Капельный метод позволяет изготавливать капсулы органической массы (до 300 мг). Однако он удобен для капсулирования валидола, нитроглицерина, масляных растворов витаминов А, Д, Е, К.

Твердые желатиновые капсулы (*Capsulae durae*) отличаются от мягких лишь тем, что их стенки более плотные и не так эластичны. Готовят их аналогично мягким капсулам, но с той лишь разницей, что почти не прибавляют глицерин. По величине они несколько меньше мягких желатиновых капсул.

К твердым желатиновым капсулам относятся желатиновые капсулы с крышечками (capsulae operculatae). Они имеют цилиндрическую форму и состоят из двух половинок, из которых одна половинка, имеющая больший диаметр, является крышечкой. Данные капсулы выпускаются восьми номеров, причем, наиболее употребительными являются первые четыре номера.

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средняя вместимость капсулы, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,3 7	0,3	0,21	0,13

Они изготавливаются из желатина, воды и 0,2% глицерина, методом макания или погружения. Используются машины "Colton", "Parke", Elli Lilli (США), Zanazi (Италия), "Hofliger und Karg" (Германия).

Сначала готовят желатиновую массу так как и при производстве мягких капсул. Вместо овальных оливок для получения капсул используют цилиндрики различных диаметров, из которых одни служат собственно капсулой и имеют несколько меньший диаметр, а вторые несколько больший, и являются крышечками. Формочки после опускания их в желатиновую массу не охлаждают, а высушивают при температуре воздуха 26 – 27 °С и относительной влажности 45-50 %, затем при температуре 18 °С сушильной установкой с оливками (штифами) подаются в автоматический узел, где капсулы подрезаются роторным ножом и затем снимаются механическими лапками и подаются в блок комплектации, где собираются вместе.

Метод прессования (рис. 3.96).

Принцип метода заключается в том, что вначале изготавливают желатиновые ленты, из которых штампуют капсулы. Так получают жемчужины или *Perlae gelatinosae*.

Это небольшие твердые желатиновые капсулы круглой или овальной формы, наполненные жидкими или порошкообразными веществами.

Желатиновую массу для получения жемчужин получают аналогично, как и для твердых капсул. Затем ее разливают тонкими слоями в кюветы для застывания.

Затвердевшую и высохшую желатиновую пленку помещают на так называемую формовочную плиту. Эта формовочная плита имеет большое количество углублений в виде полушарий или полуэллипсов. Формовочная плита нагревается. Пленка желатиновой массы размягчается и как бы выстилает углубления. Получается половина капсулы.

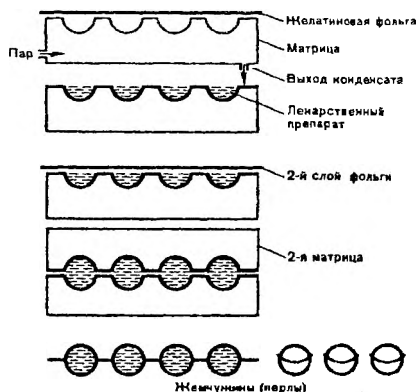


Рис. 3.96. Процесс получения капсул методом прессования.

Капсулу или углубление заполняют порошком или жидкостью и накрывают второй пленкой. Наверх на вторую пленку накладывают вторую формовочную плиту, имеющую точно такие же углубления, как и первая плита.

Углубления у плит должны точно совпадать. Затем плиты переворачивают так, чтобы верхняя стала нижней. Нижняя плита также нагревается. Пленка рязмягчается и выстилает углубления во второй плите. Затем обе плиты сжимают. В результате этого пленки склеиваются по краям углублений и срезаются. После разъединения металлических плит из нее выпадают готовые капсулы или перлы. Оставшиеся кусочки желатиновой пленки утилизируют. Однако такие машины имеют ряд недостатков и были мало производительны.

Р. Шерер (США) предложил заменить горизонтальные прессы двумя вращающимися барабанами с полусферами - матрицами. На барабаны с двух сторон подаются желатиновые ленты. При вращении барабанов формируется капсула, в которую перед окончательным прессованием шприцевым устройством подается раствор лекарственного вещества. Этот принцип реализован, например в капсульной машине SS-1 фирмы Leiner Англия (рис.3.97).

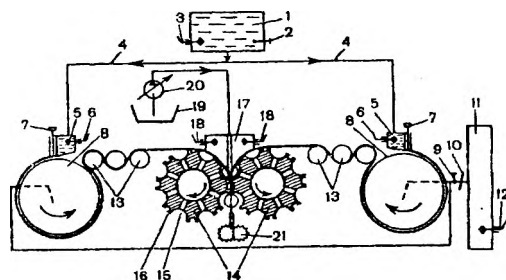


Рис. 3.97. Получение капсул роторно-матричным методом.

1 – термостат; 2 – циферблатный термометр; 3 – нагревательный элемент; 4 – обогревательный шланг; 5 – распределительный бункер; 6 – нагревательный элемент; 7 – затвор; 8 – барабаны желатинизации; 9 – термометр; 10 – заслонка; 11 – кондиционер; 12 – задающее устройство; 13 – узел; 14 – штамповочные вальки; 15 – матрица; 16 – выступ; 17 – инъекционный сегмент; 18 – нагревательный элемент; 19 – питательный бункер; 20 – дозаторный насос; 21 – каландровые вальки.

Желатиновая масса из термостата 1 с нагревательным элементом 3 и трубопроводом 4 подается в два бункера 5, расположенными слева и справа автоматической линии. Бункеры также имеют нагревательные термостатирующие элементы 6 и затворы 7, которые регулируют толщину желатиновой массы (ленты). Полые барабаны желатинизации 8 вращаются и охлаждаются воздухом, поступающим от кондиционера 11. Параметры воздуха регулируются устройствами 9, 10, 12. Застывшая желатиновая масса в виде ленты поступает на узел 13, который наносит для лучшего скольжения на обе стороны ленты тонкий слой вазелинового масла. Каландровые вальки 21 протягивают две ленты между вращающимися штамповочными барабанами (валками) 14 и инъекционным сегментом 17, подающим дозу лекарственного вещества из питательного бункера 19 дозирующим насосом 20. Ленты вдавливаются в матрицы 15 и выступами 16 склеиваются между собой. Форма капсулы определяется конфигурацией матрицы.

Полученные капсулы промывают изопропиленовым спиртом и сушат в барабанной сушилке при температуре 24 °С и относительной влажности 20 – 35 %, а затем в туннельной сушилке 12-18 ч, до содержания влаги не более 10 %.

Микрокапсулирование.

Микрокапсулирование-процесс заключения в оболочку микроскопических твердых, жидких или газообразных частиц лекарственных веществ. Размер микрокапсул 1-6500 мкм. Микрокапсулы размером 100-500 мкм используют наиболее широко. Содержание веществ в микрокапсулах составляет от 15 до 99% их массы.

Цели микрокапсулирования:

1. Разделение реагирующих между собой веществ.
2. Уменьшение летучести лекарственных веществ.
3. Маскировка запаха и вкуса.
4. Предохранение лекарственных веществ от воздействия окружающей среды.
5. Уменьшение раздражающего действия.
6. Пролонгирование действия.
7. Превращение газов и жидкостей в псевдотвердое тело.

Методы получения микрокапсул

1. Физические.
2. Физико-химические.
3. Химические.

Для микрокапсулирования твердых частиц применяют следующие физические методы: псевдооживление, дражирование.

Физико-химические методы приобретают все большее значение в связи со сравнительной простотой оборудования, и главное возможностью получения ядра в виде не только твердого тела или жидкости, но и газа. Этот метод основан на использовании явления коацервации. Основатель учения о коацервации Бунгенберг де Йонг.

В настоящее время процесс коацервации высокомолекулярных соединений рассматривается как образование двухфазной системы в результате расслаивания.

Одна фаза представляет собой раствор высокомолекулярного вещества в растворителе, вторая-растворителя в высокомолекулярном веществе. Раствор, более богатый высокомолекулярным веществом, часто выделяется в виде капелек коацерватов. Под влиянием температуры, растворов электролитов коацерваты могут выпадать в осадок. Этот процесс может быть обратимым.

Способ получения микрокапсул заключается в следующем:

Сначала в дисперсионной среде (чаще водном растворе полимера, желатина, КМЦ, ПВС) путем диспергирования получают ядра микрокапсул. Потом, изменяя температуру или прибавляя электролит, создают условия образования коацерватов, которые, осаждаясь на ядрах, образу-

ют жидкую оболочку, далее происходит ее затвердевание под влиянием факторов, вызывающих десольватацию.

Например, микрокапсулирование витамина А.

Готовят 100 г 10% раствора желатина и в нем эмульгируют 20 весовых частей витамина А или его масляного раствора. Эмульгирование осуществляется при 50°С до тех пор, пока размер капелек масла не будет равен 2-5 мкм.

Затем к эмульсии добавляют 1,5 л 20% водного раствора сульфата натрия. После отделения коацерватного слоя в смесь при постоянном перемешивании вливают еще 37 л 7% раствора сульфата натрия, необходимого для затвердевания оболочки. Выделившиеся микрокапсулы отфильтровывают, промывают и сушат.

Способ, связанный с изменением температуры.

Процесс осуществляется при температуре 50°С. В растворе из 20 г гумми арабика и 160 г воды эмульгируют 80 г масла. После чего к эмульсии прибавляют раствор 20 г желатина в 160 г воды. Полученный коацерват постепенно вливают в воду с температурой 0°С и оставляют на 1 час. Полученные микрокапсулы отделяют центрифугированием и сушат.

Получение микрокапсул химическими методами основано на реакции полимеризации и конденсации на границе раздела фаз вода-масло. В результате этого на границе дисперсионной среды (водной) и дисперсной фазы (масла) возникает твердая оболочка полимера, образующая шарообразную микрокапсулу. Ядром могут быть масла или растворы лекарственных веществ в масле.

Например, в масле растворяют лекарственное вещество (гормон) и затем растворяют мономер метилакрилат и катализатор реакции полимеризации перекись бензоила. Раствор для возбуждения реакции полимеризации нагревают 10-15 минут при температуре 55°С и вливают водный раствор эмульгатора, образующего эмульсию типа м/в (алкилпальмитат сорбитана). При перемешивании образуется эмульсия, которую выдерживают для завершения процесса полимеризации в течение 4-х часов. Полученный полиметилакрилат, не растворимый в масле, образует вокруг капелек оболочку.

Применение микрокапсул.

В виде микрокапсул выпускается целый ряд лекарственных веществ: витамины (А), антибиотики, противовоспалительные, мочегонные, сердечно-сосудистые, антиастматические, противотуберкулезные, отхаркивающие, снотворные и др. Ассортимент постоянно расширяется.

Микрокапсулы используются в виде спансул, медул, таблеток типа лонтаб, брикетов, таблеток ретард и ректальных капсул.

Главное-обеспечение с помощью оболочек необходимой скорости высвобождения лекарственных веществ, обеспечение пролонгированности действия.

Возможности применения в медицине. Микрокапсулирование ферментов и возможность инъекционного введения; не образуются антитела, нет инактивации. Очистка крови от токсических веществ; пропускают через колонку с микрокапсулами, внутри которых имеется активированный уголь или ионообменные смолы.

АРОМАТНЫЕ ВОДЫ. СИРОПЫ

Вода – оксид водорода, H_2O – является важнейшим фактором окружающей среды человека. Вода составляет 65% массы тела взрослого человека. Потеря организмом 10% воды ведет к тяжелым расстройством, а потеря 20-25% влаги заканчивается для человека смертью.

Вода широко применяется в быту, промышленности, сельском хозяйстве, медицине, в частности, аптечном и галеновом производстве.

Никогда еще цивилизация не испытывала такой потребности в воде, как теперь. Ныне степень экономического развития любой страны измеряются количеством потребляемой воды на душу населения. Оно составляет 40 м³ на душу населения в слабо развитых странах и 500-1000 м³ в высокоразвитых странах в год.

Орошение 1 га сахарного тростника требует 19 тыс. м³ воды, на производство 1 т стали необходимо 270 м³ воды, для производства 1 т искусственного волокна – 600 м³ воды.

Всюду население увеличивается, промышленность развивается, сельское хозяйство оснащается новой техникой, а в то же время уровень воды в колодцах день ото дня понижается, источники истощаются, реки и почвенные воды загрязняются.

Вскоре потребности превзойдут запасы. Профессор Парижского университета Раймон Фюрон считает, что на поверхности земного шара ежегодно имеется лишь 20 тыс. км³ пресной воды, пригодной для использования.

Это означает, что наша планета не может позволить себе иметь население более 20 млрд. человек – цифра, предусмотренная на 2100 год.

Чтобы отвести эту угрозу, мир должен научиться пользоваться морской водой.

В принципе, не трудно очистить морскую воду от 35 г соли на литр, которые делают ее непригодной к употреблению. Эту операцию уже производят на 40 заводах земного шара.

Непрерывно предлагаются новые способы опреснения, но далеко не все они перспективны.

Основными методами в настоящее время являются:

1. Перегонка или дистилляция.
2. Вымораживание обессоленного льда из морской воды.
3. Электролиз.
4. Клатратный метод.

Первенство одного из существующих методов определит его себестоимость. Здесь, как и в других областях, к решающему прогрессу может привести атомная энергия.

Питьевая вода содержит: соли макро- и микроэлементов, органические вещества, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности – пирогенные вещества.

Содержание макроэлементов К, Na, Са, Mg в воде незначительно. Потребность человека в них покрывается пищевым рационом.

Поэтому значение макроэлементов в воде рассматривается почти исключительно с точки зрения их влияния на вкусовые свойства и жесткость.

Питьевая вода, содержащая соли макроэлементов, не может использоваться в фармацевтическом производстве, так как соли щелочных и щелочно-земельных элементов способны образовывать трудно растворимые соединения с лекарственными веществами.

Кроме макроэлементов, в воде содержатся микроэлементы: марганец, железо, медь, цинк, кобальт, молибден и др.

Для человека питьевая вода служит одним из наиболее важных источников микроэлементов. Микроэлементы являются активными центрами более 200 ферментов (1/3 всех известных).

В связи с этим ясно, насколько велика роль микроэлементов в процессах метаболизма.

Недостаток микроэлементов изменяет, уменьшает активность ферментных систем, что приводит к ряду заболеваний (аналогично витаминам, недостаток которых приводит к авитаминозам).

С другой стороны, избыток микроэлементов также изменяет активность ферментов, что нарушает обмен веществ.

Например, в Беларуси не хватает йода. В Армении, в Анкованской области, наблюдается очень высокий процент заболеваний подагрой. Если по статистическим данным в целом заболевают подагрой до 4%, то в Анкованской области более 10%. Виновником оказались микроэлементы: молибден и медь. В воде и пище было очень много Мо и мало Си.

Мо активировал ксантинооксидазу, что приводит к избыточному накоплению мочевой кислоты и, как следствие, к подагре.

Си является антогонистом Мо. В связи с тем, что содержание ее было незначительно, она не могла снизить активность Мо в ферменте ксантинооксидаза.

В настоящее время в пищевые продукты и воду добавляют медь и таким образом снижают активность молибдена.

Микроэлементы потенцируют действие ряда лекарственных веществ: витаминов, гликозидов и гормонов, содержание которых в воде невелико, в связи с чем они, как правило, не реагируют с лекарственными веществами. Отсюда можно сделать вывод, что микроэлементы – весьма ценные вещества, растворенные в питьевой воде. Забегая несколько вперед отметим, что при удалении макроэлементов из питьевой воды одновременно удаляются и микроэлементы.

Кроме макроэлементов и микроэлементов вода содержит органические вещества, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности.

Наличие органических веществ в значительных количествах говорит о загрязнении воды. Такая вода может служить опасным источником инфекционных заболеваний, при загрязнении канализационными отбросами.

Органические вещества даже непатогенного характера должны быть удалены, так как они способны восстанавливать значительное число лекарственных веществ.

Наличие в воде непатогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности – пирогенных веществ – делает ее непригодной для изготовления галеновых препаратов и лекарств. Совершенно недопустимым является наличие пирогенных веществ в воде, предназначенной для изготовления инъекционных растворов.

Таким образом, в питьевой воде содержатся соли макро- и микроэлементов, органические вещества, микроорганизмы и пирогенные вещества, которые нужно удалить, чтобы сделать воду пригодной для изготовления лекарств.

Ароматные воды – *Aquae aromaticae* представляет собой водные растворы эфирных масел и других летучих компонентов растительных материалов.

Характеризуются сильными специфическими запахами и применяются как корригирующие вещества для внутреннего и наружного применения. Некоторые ароматные воды содержат сильнодействующие вещества и являются самостоятельными препаратами, например, горькоминдальная вода.

Ароматные воды появились в X веке, во времена Авиценны и особенно широко применялись в XVIII веке. В настоящее время номенк-

латура ароматных вод резко сокращена. В ГФ VIII имелось 5 прописей, в ГФ IX – 1 – горькоминдальная вода, в ГФ X – нет.

Ароматные воды получают двумя методами: перегонкой растительного материала, содержащего эфирные масла, с водяным паром и растворением эфирного масла в воде.

Первый метод более древний. Ароматная вода, полученная путем перегонки, содержит весь комплекс летучих ароматных веществ, включая и эфирное масло, в то время как ароматная вода, полученная растворением, является только насыщенным раствором эфирного масла.

Теоретические основы перегонки эфирных масел с водяным паром.

Вода и эфирное масло представляет собой бинарную систему двух несмешивающихся жидкостей.

Фактически масло в небольшом количестве все же растворимо в воде и вода в масле, но мы этим пренебрежем. В такой системе каждый компонент ведет себя, как будто нет другого.

Над жидкостями будут находиться пары каждого компонента этой бинарной системы. Предположим, мы имеем бинарную систему, состоящую из бензальдегида (А) и воды (В).

Каждому компоненту соответствует давление пара, для бензальдегида P_a и для воды P_b .

По закону Дальтона над смесью будет давление, равное сумме парциальных давлений бензальдегида и воды: $P = P_a + P_b$.

Если $P = 1$ атм., т.е. окружающему, то жидкости будут перегоняться, хотя величина P_a и $P_b < 1$ атм., т.е. каждая из жидкостей имеет температуру кипения ниже, чем если бы она была одна.

Например, бензальдегид имеет температуру кипения $173,8^{\circ}\text{C}$, а вода – 100°C . Смесью перегоняется при температуре $97,9^{\circ}\text{C}$; при этом давление $P_a(\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}) = 53$ мм, $P_b(\text{H}_2\text{O}) = 707$ мм, сумма составляет 760 мм.

Состав паров будет одинаков при наличии двух компонентов.

Известно, что пар над жидкостью подчиняется всем газовым законам, в частности, закону Менделеева-Клапейрона.

$$PV = nRT \quad (3.16) \quad P_a V = n_a RT \\ P_b V = n_b RT$$

$$\frac{P_a V}{P_b V} = \frac{n_a RT}{n_b RT} \quad \frac{P_a}{P_b} = \frac{n_a}{n_b} \quad n = \frac{g}{M}$$

$$\frac{P_a}{P_b} = \frac{g_a M_b}{M_a g_b} \quad \text{или} \quad \frac{g_a}{g_b} = \frac{P_a M_a}{P_b M_b} \quad (3.17)$$

Из формулы 3.17 следует, что количества перегоняемых жидкостей относятся как произведения парциальных давлений на молекулярные массы. Из данного уравнения легко рассчитать количество пара, необходимое на перегонку 1 кг эфирного масла, например бензальдегида.

$$g_b = \frac{g_a P_a M_b}{P_b M_a} = \frac{1 \cdot 707 \cdot 18}{53 \cdot 106} = 2,5 \text{ кг}$$

Исходя из уравнения, может быть рассчитано процентное содержание компонентов в парах.

Вода имеет низкую молекулярную массу по сравнению с эфирными маслами, поэтому воду можно считать наиболее удобной жидкостью для совместной перегонки.

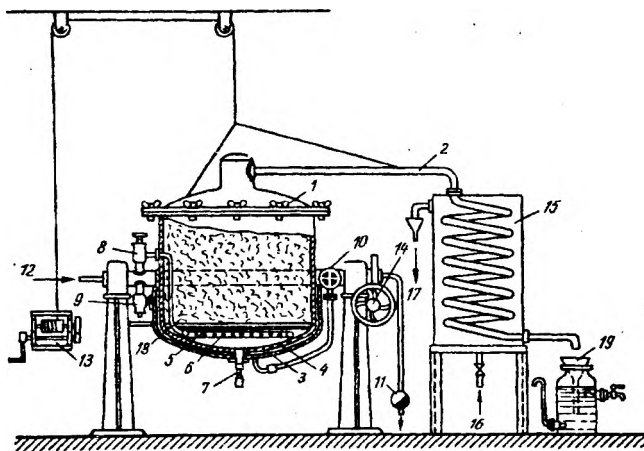


Рис. 3.98. Установка для получения ароматных вод.

1 – крышка; 2 – трубка-хобот; 3 – паровая рубашка; 4 – куб; 5 – ложное дно; 6 – барботер; 7 – кран; 8 – вентиль; 9 – вентиль; 10 – вентиль; 11 – конденсационный горшок; 12 – первичный пар; 13 – лебедка; 14 – зубчатый механизм; 15 – конденсатор; 16 – труба; 17 – холодная вода; 18 – слой полотна; 19 – приемник.

На рис. 3.98 приведена схема получения ароматных вод, а также эфирных масел методом перегонки. Установка состоит из перегонного куба, холодильника и приемника (флорентийского сосуда). Перегонный куб имеет паровую рубашку, ситовидную перегородку, барботер для подачи водяного пара снизу через ситовидное дно и сырье, лебедку для поднятия крышки перегонного куба и зубчатый механизм переворачивания куба для выгрузки отработанного сырья.

Осуществляет перегонку растительного сырья с водяным паром следующим образом.

Лебедкой поднимают крышку куба. На ситовидную перегородку помещают холщевую ткань и загружают смоченое водой или спиртом сырье, опускают крышку, привинчивают ее герметично болтами к корпусу куба. В паровую рубашку подают первичный пар, конденсат которого через конденсационный горшок направляется в канализацию. После прогрева сырья через барботер подают водяной пар снизу в перегонный куб. Он проходит через сырье и увлекает за собой ингредиенты эфирного масла и других летучих веществ. Смесь паров конденсируется в холодильнике и жидкость собирается в приемный сосуд.

Насыщенный раствор эфирных масел и других летучих компонентов представляет собой ароматную воду. В нижней или верхней части флорентийского сосуда в зависимости от плотности выделяется слой эфирного масла.

По окончании перегонки прекращают подачу пара в паровую рубашку и перегонный куб. Отключают воду в холодильнике. Отвинчивают болты и лебедкой поднимают верхнюю крышку. Через нижний вентиль сливают из котла воду и переворачивают его зубчатым механизмом. Выгружают отработанное сырье.

Ароматные воды, получаемые перегонкой с водяным паром

1. Спиртовая вода кориандра – *Aqua Coriandri spirituosa*

Сырье – плоды кориандра – содержат 0,5% эфирного масла, главной составной частью которого является алифатический спирт линалоол (40-60%) – изомер гераниола.

Получение: 1 часть плодов измельчают, заливают 1 частью этилового спирта и 10 частями воды и настаивают 12 часов.

Затем отгоняют 10 частей ароматной воды.

Препарат представляет собой бесцветную прозрачную жидкостьпряного вкуса с запахом плодов кориандра и спирта.

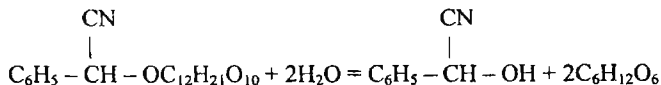
Применяется как corrigens, то есть, для улучшения вкуса лекарств.

2. Горькоминдальная вода – Aqua Amygdalarum amaraarum.

Применяется с начала XIX века.

Источником получения горькоминдальной воды являются плоды горького миндаля. Они не содержат эфирного масла, а из комплекса веществ важен гликозид амигдалин (тоже не имеющий запаха).

В водной среде под влиянием фермента эмульсина гликозид амигдалин распадается на бензальдегидциангидрин и глюкозу.



Небольшая часть бензальдегидциангидрина распадается в водной среде с образованием бензальдегида и синильной кислоты:



Вот эти вещества – бензальдегидциангидрин, бензальдегид, синильная кислота – обладают сильным запахом и способны перегоняться с водяным паром.

Методы получения горькоминдальной воды

М е т о д.

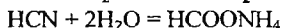
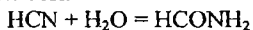
Плоды горького миндаля богаты жирным маслом (50%). Перед получением ароматной воды из измельченного миндаля холодным прессованием удаляют жирное масло, так как оно препятствует проникновению воды в ткани плодов.

Холодное, а не горячее прессование применяют, чтобы не разрушить при высокой температуре фермент эмульсин.

12 частей обезжиренных жмыхов заливают 20 частями воды и настаивают 12 часов. За это время произойдет извлечение гликозида амигдалина и его гидролиз, затем начинают отгонку воды. Форштос или конец холодильника опускают в сосуд с 3 частями спирта и отгоняют ароматную воду до получения 12 частей. Затем получают 3 части второго отгона без спирта.

Этиловый спирт очень хорошо растворяет синильную кислоту, препятствуя ее улетучиванию, кроме того, препятствует гидролизу синиль-

ной кислоты, т.е. образованию формамида и аммониевой соли муравьиной кислоты.



Спирт также содействует растворению бензальдегида и не выпадению его в осадок при хранении и является консервантом.

При отгонке необходимо соблюдать меры предосторожности. Синильная кислота является сильным клеточным ядом. Она блокирует дыхательные ферменты Варбурга-Палладина. Эти ферменты содержат в качестве активных групп металлы – микроэлементы Cu, Fe, Mo. Синильная кислота образует с этими металлами комплексные соединения, нарушает клеточное дыхание, что приводит к мгновенной смерти.

После получения I и II отгонов определяют в них содержание HCN. В I отгоне должно быть ее 0,1%. Если HCN больше, то I отгон разбавляют смесью 3 частей второго отгона с 1 частью спирта.

И м е т о д Петтенкофера.

11 частей обезжиренных жмыхов миндаля кипятят с 20 частями воды до полного извлечения гликозида амигдалина. При кипячении фермент эмульсин разрушается. Чтобы провести гидролиз амигдалина, добавляют еще 1 часть обезжиренных жмыхов, не подвергшихся кипячению. Содержащийся в этой части нативный фермент эмульсин расщепляет амигдалин до бензальдегида, синильной кислоты и глюкозы.

Далее проводят отгонку горькоминдальной воды по I методу.

И м е т о д синтетический или искусственный.

Смешивают растворы бензальдегида и синильной кислоты в таких концентрациях, чтобы содержание HCN составляло 0,1%.

Горькоминдальная вода представляет собой бесцветную или слегка желтоватую жидкость с сильным запахом горького миндаля.

Применяют в качестве болеутоляющего средства, успокаивающего нервную систему, лихорадочные явления.

Хранят с предосторожностью (список Б) в хорошо закупоренных склянках, в защищенном от света месте.

В.р.д. 0,8 мл (30 капель).

В.с.д. 1,6 мл (60 капель).

Препарат неустойчив. В результате химических реакций появляются нежелательные примеси NH_3 , NH_4CN , бензгидрамида, бензоина, бензойной кислоты. В связи с этим выпускают концентрат горькоминдальной воды в виде 20-40% раствора эфирного масла в 90° спирте. Для получения горькоминдальной воды этот концентрат разводят 45° спиртом до концентрации $\text{HCN} = 0,1\%$.

ГФ IX разрешает отпускать вместо горькоминдальной воды лавровишневую воду – *Aqua Laurocerasi*, также содержащую 0,1% HCN. Получение лавровишневой воды.

12 частей свежих лавровишневых листьев измельчают и размывают; полученную массу помещают на ситовидное дно перегонного куба и пропускают пар. В приемник помещают 1 часть 90° спирта и перегоняют до получения 11 частей воды. Затем первый приемник отставляют и еще получают 2 части вторичного отгона. Затем первый и второй отгон смешивают в таких соотношениях, чтобы получить 0,1% HCN.

Применяют как болеутоляющее при желудочных и кишечных заболеваниях, для успокоения нервной системы, ослабления лихорадочных явлений.

Ароматные воды, получаемые растворением эфирного масла в воде.

Данным методом готовят мятную воду – *Aqua Menthae piperitae*, укропную воду – *Aqua Foeniculae* и розовую воду – *Aqua Rosae*.

Сущность метода состоит в растворении эфирного масла в воде при взбалтывании.

Б.В. Назаров предлагает готовить концентрат ароматной воды – 3% раствор эфирного масла на 90° спирте. Этот концентрат хранится 12 месяцев и может непосредственно добавляться в водную микстуру при помощи аптечной пипетки из расчета 1 мл концентрата на 100 мл микстуры.

Применяют эти ароматные воды как *cofigens*, кроме того, укропная вода применяется в детской практике при метеоризме.

Ароматные воды быстро портятся, поэтому их готовят не на заводах и галеновых предприятиях, а в аптеках (кроме горькоминдальной воды).

При длительном хранении появляется затхлый запах, слизистый вкус, муть и т.д.

СИРОПЫ – SIRUPI

По ГФ X Сиропы – это густоватые, прозрачные, сладкого вкуса жидкости для внутреннего употребления, имеющие, в зависимости от состава, различный вкус и запах.

Сиропы (от арабского *sarab* – вино; *siruph*, *sirab*, *schrab* – напиток) – это препараты, представляющие собой концентрированные растворы сахара в воде или их смеси с настойками, экстрактами и растворами лекарственных веществ.

Прежде полагали, что слово "сироп" греческого происхождения. Поэтому по старой латинской транскрипции это слово писали – *syropus*.

Впоследствии выяснилось, что это слово арабского происхождения и теперь пишут – *sirupus*.

Сиро́пы – древняя лекарственная форма, известная еще во времена Авиценны (980 – 1037 г.г.).

Сахарные сиро́пы особенно часто применялись в XVII – XVIII веках, например, в фармакопее Вюртенберга (1771 г.) числилось 90 сиропов. Последнее время применение их постепенно сокращается и уже в ГФ VIII упоминается только 9 сиропов, в ГФ IX – 8 сиропов, в ГФ X – 1.

Сиро́пы предназначаются для скрытия неприятного запаха, вкуса основных лекарственных веществ, а также для оказания лечебного действия при ряде заболеваний.

Сиро́пы наиболее часто встречаются в лекарствах, прописываемых детям. При необходимости к сиропам добавляют консерванты (спирт, нипагин, нипазол, кислоту сорбиновую) и лекарственные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Сиро́пы подразделяются на 2 группы: вкусовые и лекарственные.

К вкусовым сиропам относятся:

- простой сахарный сироп – *Sirupus simplex seu Sirupus sacchari*;
- вишневый сироп – *Sirupus Cerasi*;
- малиновый сироп – *Sirupus Rubi idaei*;
- мандариновый сироп – *Sirupus Citri unshiu*.

К лекарственным сиропам относятся официальные:

- алтейный сироп – *Sirupus Althaeae*;
- ревенный сироп – *Sirupus Rhei*;
- сироп ипекакуаны – *Sirupus Ipecacuanhae*;
- сироп солодкового корня – *Sirupus Glycyrrhizae*.
- сироп парацетамола – *Sirupus Paracetamoli*;
- сироп алоэ с железом – *Sirupus Aloes cum Ferro*;
- сироп с йодидом железа – *Sirupus Ferri jodati*;
- пертуссин – *Pertussinum*;
- холосас – *Cholosac*;
- сиро́пы шиповника – *Sirupus fructis Rosae vitaminisatus* и *Sirupus ex fructibus Rosae*;
- сироп бромгексина – *Sirupus Bromhexini* и другие

Для изготовления сиропов применяется сахар лучшего качества – сахар-рафинад. Такой сахар не должен содержать посторонних веществ, в особенности ультрамарина, употребляемого для подсинивания.

Сахарный песок менее чист, содержит патоку, обуславливающую желтоватую окраску, хлориды, которые могут реагировать с лекарственными веществами, слизи, белки, вследствие чего из данного сахара получают мутные сиропы, которые легче поддаются порче микроорганизмами.

Сиропы, изготовленные из сахара с большим количеством ультрамарина, издают запах сероводорода. Особенно быстро появляется этот запах при хранении сиропа в условиях повышенной температуры.

Сахар в водном растворе, например 5-10% концентрации, является хорошей средой для развития микроорганизмов. Поэтому водные растворы быстро портятся. С повышением концентрации сахара в растворе, очевидно, будет повышаться его осмотическое давление по отношению к осмотическому давлению клеточного сока микроорганизмов, так как оно подчиняется уравнению Вант-Гоффа:

$$\pi = \frac{nRT}{V} \quad (3.18),$$

где n – число молей.

С повышением концентрации сахара наступит такой момент, при котором осмотическое давление раствора сахара превысит осмотическое давление в клетке микроорганизма.

Вода из микробной клетки через полупроницаемую оболочку перейдет в раствор, микроб высохнет и погибнет.

Оптимальной концентрацией является концентрация 64%. Она обеспечивает "сушащее" действие микробных клеток и вследствие этого обладает достаточной консервирующей способностью. Поэтому принятая в ГФ VII концентрация сахара в сиропе – 60% была заменена в ГФ VIII и ГФ X на 64%.

Конечно, если к сахарному сиропу прибавить консервант, например, спирт, то можно приготовить вполне устойчивый сироп с концентрацией сахара 60% и даже ниже. При концентрации > 65% возможно засахаривание сиропов.

Технология вкусовых сиропов

Основным препаратом этой группы является простой или сахарный сироп – *Sirupus simplex seu Sirupus Sacchari*.

Состав: сахара-рафинада 64 ч

воды 36 ч.

Приготовление: сахарный сироп готовят в эмалированных или медных, луженых котлах с паровым обогревом (рис. 3.99).

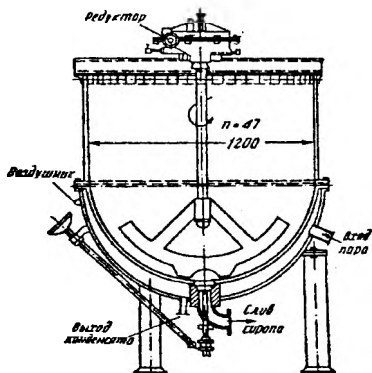


Рис. 3.99. Сироповарочный котел.

Так как сахарный сироп кипит при температуре более 100°C , то нагреваемый пар подается в паровую рубашку под давлением 3 – 5 атм. Котел снабжен крышкой и якорной мешалкой, вращающейся со скоростью 47 об/мин.

При изготовлении небольших количеств сиропов применяют паровые чаши.

Сначала растворяют сахар в воде. Это делается двумя способами. При изготовлении небольших количеств сиропа рекомендуется сначала облить сахар таким количеством воды, чтобы он весь увлажнился. Смесь оставляют на 30 минут. За это время сахар становится настолько рыхлым, что сам распадается на мелкие крупинки. После этого приливают остальную воду. При непродолжительном нагревании смеси весь сахар быстро растворяется.

При изготовлении сиропов в больших количествах поступают иначе. В котел наливают воду и подогревают до $60-70^{\circ}\text{C}$, затем при включенной мешалке прибавляют по частям сахар до полного растворения. На эту операцию уходит 30-40 минут.

Полученный раствор сахара в воде (как первым, так и вторым способами) нагревают до кипения и дают вскипеть два раза (20-25 минут).

Возникает вопрос, а зачем кипятить, можно ведь просто растворить сахар в воде, и сироп готов. Кипятить нужно для того, чтобы получить сироп более прозрачным и стойким.

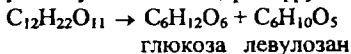
Сахар-рафинад не является абсолютно чистым веществом и содержит в качестве примесей белковые, слизистые и др. вещества. При

кипячении они свертываются, образуя пену, которую снимают шумовкой.

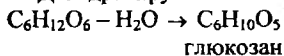
Как только пена перестает образовываться, нагрев прекращают. Сироп готов. Контроль процентного содержания сахара осуществляют при помощи ареометра или рефрактометра. Испарившееся количество воды пополняют кипящей водой до содержания сахара 64%.

При изготовлении сиропа следует иметь в виду, что при продолжительном нагревании при температуре 120°C и выше возможно пожелтение раствора вследствие частичной карамелизации сахара.

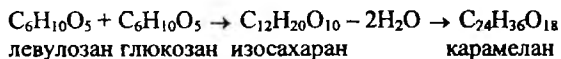
Карамелизация сахара – это процесс дегидратации сахарозы с последующей конденсацией ее остатков. Затем сахароза распадается на глюкозу и левулозан – ангидрид фруктозы:



Дегидратируется также глюкоза:



Ангидриды реагируют между собой, образуя изосахаран и т.д.



Длительное кипячение также нецелесообразно, так как происходит инверсия сахара, т.е. гидролиз с образованием глюкозы и фруктозы, что, в свою очередь, снижает устойчивость сахара, способствует брожению и заплесневению. Поэтому температуру надо поддерживать около 110°C и кипение проводить не более получаса.

Приготовленный раствор фильтруется в горячем состоянии (меньше вязкость) через тройной слой марли или плотную ткань.

Небольшие количества можно фильтровать через бумагу, согласно ГФ X. Фильтрацию проводят под вакуумом или под давлением. Горячий сироп фасуют в сухие, предварительно простерилизованные склянки, которые хорошо закупоривают.

Сахарный сироп представляет собой прозрачную, бесцветную густоватую жидкость, без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции. Допускается слабо-желтый цвет. Плотность 1,301-1,313.

Вишневый сироп – *Sirupus Cerasi*.

Состав по ГФ IX:

экстракта вишневого пищевого

высшего качества

сиропа сахарного

4 ч

96 ч.

Приготовление: вишневый экстракт смешивают с сахарным сиропом. При отсутствии вишневого экстракта сироп готовят путем растворения 62 частей сахара в 38 частях перебродившего плодового сока. Сахара берут не 64 ч, а 62 ч, так как в 32 частях перебродившего сока содержится некоторое количество сахара (5%), наряду с другими веществами – органическими кислотами, витаминами и др.

Перебродивший ягодный сок получают следующим образом. Отсортированные плоды вишни измельчают в вальцовой дробилке. Вали должны быть изготовлены из кислотоупорного материала, чтобы не реагировали с органическими кислотами сока. Расстояние между валами должно быть таким, чтобы дробились и косточки. Полученную измельченную массу помещают в дубовые бочки, чаны или стеклянные баллоны для брожения. Процесс брожения ведут при температуре 20-25^oС. Для ускорения брожения прибавляют 2-3% сахара.

Процесс брожения необходим для удаления пектиновых веществ, которые легко вызывают заплесневение сиропа и постепенное образование осадка даже при непродолжительном хранении.

Процесс брожения разрушает пектиновые вещества с помощью ферментов, например, пектиназы, превращая их, с одной стороны, в свертывающиеся вещества, выпадающие в осадок (пектиновая кислота), а с другой – в растворимые низшие углеводы (галактозу, арабинозу, галактоновую кислоту) с последующим превращением в углекислоту и спирт.

Производственный контроль за ходом брожения заключается в том, что прозрачный сок смешивается с равным объемом спирта. Пектиновые вещества в спирте нерастворимы. Если выпадает осадок, значит, брожение не закончено, если смесь остается прозрачной, брожение закончено, пектиновых веществ нет.

Алкольное брожение также способствует осветлению сока в связи со способностью алкоголя осаждавать белковые и другие вещества.

Перебродивший сок процеживают. Остаток отжимают под прессом, сок отстаивают 2-3 дня, фильтруют, фильтрат должен быть абсолютно прозрачен, и немедленно готовят сироп.

Сироповарочный котел обязательно должен быть нелуженым! От олова сиропы приобретают грязный оттенок. Лучше всего использовать эмалированный котел. Можно применять и медный. Согласно прописи, в варочный котел наливают перебродивший сок, подогревают до 70^oС, прибавляют по частям сахар до полного растворения и нагревают до кипения. Варка сиропа должна быть непродолжительной, чтобы аромат

сиропа частично не изменился и чтобы растительные кислоты не действовали на медь.

Пену, образовавшуюся при кипении, удаляют шумовкой.

Готовый сироп фильтруют, фасуют в стеклянную тару.

Вишневый сироп представляет собой жидкость темно-вишневого цвета, приятного вишневого запаха, кисло-сладкого вкуса.

Плотность 1,306-1,330.

Малиновый сироп – *Sirupus Rubi idaei*.

Состав: экстракта малинового

пищевого высшего качества 4 ч

сиропа сахарного 96 ч.

Приготовление: малиновый экстракт смешивают с сахарным сиропом. При отсутствии экстракта сироп готовят, используя перебродивший сок.

Методика получения малинового сока и варка сиропа аналогична методике получения вишневого сиропа.

Малиновый сироп – это густоватая прозрачная жидкость, темно-малинового цвета, приятного малинового запаха, кисло-сладкого вкуса.

Плотность 1,305-1,330.

Сироп кожуры мандарина – *Sirupus Citri unshiu*.

Состав: настойки кожуры мандарина 15 ч

сиропа сахарного 85 ч.

Приготовление: настойку кожуры мандарина смешивают с сахарным сиропом. Сироп введен в медицинскую практику с 1946 г. взамен сиропа померанцевой корки.

Сироп кожуры мандарина представляет собой буровато-желтого цвета жидкость с запахом мандарина.

Плотность 1,220-1,224.

А.И. Тенцовой предложен универсальный корригент:

30 мл вишневого сиропа,

0,6 г лимонной кислоты и

3 капли малиновой эссенции.

Такую смесь добавляют на каждые 100 мл микстуры. Применяют как соргигенс для растворов, содержащих бромиды натрия, калия, аммония, хлориды натрия, кальция, антибиотики и др.

Производство лекарственных сиропов.

Алтейный сироп – *Sirupus Althaeae*.

Состав: экстракта алтейного корня сухого 2 ч

сиропа сахарного 98 ч.

Приготовление: экстракт алтейного корня рассыпают тонким слоем по поверхности сахарного сиропа и после набухания экстракта хорошо перемешивают при нагревании.

Из растительного сырья алтейный сироп готовят следующим образом.

4 части измельченных корней настаивают с 50 ч воды 4 часа. Добавляют в качестве консерванта 1 ч 90° спирта. Вытяжку процеживают не отжимая. В 36 частях фильтрата при нагревании растворяют 64 ч сахара, кипятят 5-10 минут до упаривания на 5%, т.е. получения 95 частей и прибавляют 5 ч спирта в качестве консерванта.

Препарат представляет собой прозрачную жидкость желтоватого цвета, своеобразного запаха, сладкого вкуса. Плотность 1,322-1,327.

Применяется в микстурах как отхаркивающее средство и для улучшения вкуса.

Ревенный сироп – *Sirupus Rhei*.

Состав: экстракта ревеня сухого	1,25 ч
спирта	2 ч
воды укропной	3 ч
сиропа сахарного	94 ч.

Приготовление: экстракт ревеня растворяют в смеси из спирта и укропной воды и фильтруют. Затем примешивают сахарный сироп и дают вскипеть.

Препарат представляет собой жидкость красно-бурого цвета, своеобразного запаха и вкуса, с водой дает прозрачный или опалесцирующий раствор. Плотность 1,310 – 1,340.

Применяется как легкое слабительное, главным образом в детской практике, по 1/2 – 1 ложке на прием.

Сироп ипекакуаны (рвотного корня) – *Sirupus Ipecacuanhae*.

Состав: настойки ипекакуаны	10 ч
сиропа сахарного	90 ч

Приготовление: настойку рвотного корня смешивают с сахарным сиропом.

Свойства: прозрачная жидкость буровато-желтого цвета, своеобразного вкуса. Плотность 1,270 – 1,300.

Применяется в качестве отхаркивающего средства. Назначают взрослым по 2-4 г на прием или в микстуре.

Сироп солодкового корня – *Sirupus Glycythizae*.

Состав:	
экстракта солодкового корня густого	4 ч
сиропа сахарного	86 ч
спирта	10 ч

Приготовление: густой экстракт солодкового корня смешивают при слабом нагревании с сахарным сиропом и добавляют спирт как консервант.

Свойства: жидкость желто-бурого цвета, своеобразного запаха и вкуса.

Плотность 1,290 – 1,310. Сироп не следует отпускать в смеси с кислыми жидкостями (выпадает свободная глицирризиновая кислота).

Применяется в качестве отхаркивающего средства в микстурах и как легкое слабительное *per se*.

Сироп алоэ с железом – *Sirupus Aloes cum Ferro*.

Состав:

раствора хлористого железа, содержащего 20%	100 ч
соляной кислоты разведенной	15 ч
лимонной или виннокаменной кислоты	4 ч
сиропа из сока алоэ древовидного	до 1000 ч.

Сначала готовят 881 ч сиропа из сока алоэ. Прибавляют к нему 4 ч лимонной или виннокаменной кислоты, а затем раствор хлористого железа и соляную кислоту.

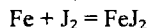
Применяют при анемиях по 1/2 – 1 чайной ложке в 1/4 стакана воды 3 раза в день. Средняя продолжительность курса 15-30 дней.

Сироп с йодидом железа – *Sirupus Ferri iodati*.

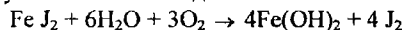
Состав по ГФ VIII:

железа в порошке	12,5 ч
йода	41,5 ч
лимонной кислоты	0,5 ч
сиропа сахарного	850,0 ч
воды	до 1000,0 ч.

Приготовление: сначала получают водный раствор йодистого железа. В колбу помещают железо, приливают 50 ч воды и небольшими порциями прибавляют йод. Бурый цвет жидкости становится зеленоватым или бесцветным. Химизм реакции следующий:



Данная реакция экзотермична. Чтобы избежать сильного разогревания смеси, йод добавляют небольшими порциями. Для получения 50 ч йодистого железа необходимо всего 9 ч железа, а в прописи обозначено 12,5 ч. Избыток железа дается потому, что он ускоряет реакцию и препятствует окислению йодистого железа кислородом воздуха:



Полученный раствор йодистого железа отфильтровывают от избытка железа. Фильтр промывают и промывные воды прибавляют к раствору.

Фильтрат приливают в котел, куда предварительно помещают 850 ч сахарного сиропа и 0,5 ч лимонной кислоты. Смесь кипятят и добавляют воду до 1000 ч. готового продукта.

Лимонная кислота прибавляется для того, чтобы частично инверсировать сахарозу. В результате гидролиза образуется глюкоза и фруктоза. Глюкоза как восстановитель защищает от окисления двухвалентное железо.

Полученный сироп разливают в склянки по 30-50 мл доверху и закупоривают. Склянки должны быть бесцветного стекла.

В темноте и под влиянием кислорода воздуха сироп йодистого железа разлагается, жидкость темнеет, и из нее выделяется осадок йода и окиси железа.

На свету реакция идет в обратном направлении, поэтому сироп йодистого железа необходимо хранить на свету, лучше прямою солнечном.

Как указывалось выше, избыток железа придает сиропу устойчивость, поэтому в старину, в пробку, которой закрывали бутылку с сиропом, вставляли гвоздь с таким расчетом, чтобы он погружался в сироп.

Сироп йодистого железа представляет собой прозрачную жидкость слабо металлического вкуса, зеленоватого цвета, слабокислой реакции. Плотность 1,330-1,360.

Применяется в детской практике при анемиях различной этиологии.

Пертуссин – Pertussinum.

Состав:

экстракта чабреца или тимьяна жидкого	12 ч
калия бромид	1 ч
сиропа сахарного	82 ч
спирта этилового 95°	5 ч.

Получение: в эмалированный бак помещают сахарный сироп и растворяют в нем бромид калия. Затем смешивают жидкий экстракт и спирт и при перемешивании прибавляют к сиропу. Смесь сутки отстаивают и фильтруют. Фасуют в склянки по 100 мл.

Препарат представляет собой жидкость коричневого цвета, ароматного запаха, слабо соленого вкуса.

Применяется как отхаркивающее средство и смягчающее кашель при заболеваниях верхних дыхательных путей.

Назначают также детям при коклюше. Дозы для взрослых – 1 столовая ложка, для детей от 1/2 чайной до 1 десертной ложки 3 раза в день.

Холосас – Cholosas.

Холосас – это сироп из сгущенного водного экстракта плодов розы събачьей. Густая жидкость темно-бурого цвета, своеобразного запаха, сладкого вкуса.

Холосас получают следующим образом: плоды шиповника измельчают на валковой мельнице, загружают в батарею экстракторов-перколяторов и получают водную вытяжку, экстракт подвергают брожению, фильтруют и упаривают до густого экстракта под вакуумом. Добавляют сахар, кипятят, фильтруют и фасуют во флаконы по 250 мл.

Содержит 1,85% органических кислот в пересчете на яблочную.

Применяют при гепатитах и холециститах внутрь, детям по 1/4-1/2 чайной ложки, взрослым – по 1 чайной ложке 2-3 раза в день.

Сироп шиповника – *Sirupus fructis Rosae vitaminisatus*.

Получают путем варки экстракта с сахаром. Для инверсии сахара с целью предотвращения окисления аскорбиновой кислоты прибавляют лимонную или виннокаменную кислоту. Варят 30-40 минут, в течение этого времени 1/3 сахара инвертируется, фильтруют, фасуют по 100-200 мл.

Препарат представляет собой густую красновато-коричневую жидкость.

Плотность 1,370; сахара – 50%, витамина С- 4 мг/мл.

Сироп из плодов шиповника – *Sirupus ex fructibus Rosae*.

Готовят концентрат из сока плодов различных видов шиповника и экстракта ягод (рябины, калины, боярышника, клюквы) с добавлением сахара и сорбиновой кислоты.

Методы исследования сиропов разработаны недостаточно. Главным качественным показателем является плотность и цвет сиропа.

В некоторых сиропах определяется подлинность. Это касается главным образом лекарственных сиропов, в которых качественными реакциями обнаруживают действующие вещества, например, в сиропе рвотного корня определяют с реактивами Майера наличие алкалоидов, в ревенном сиропе – эмодины со щелочью дают вишнево-красную окраску. В сиропе йодистого железа определяют содержание йодида железа или йода.

Хранят сиропы в сухих, наполненных склянках доверху и хорошо закупоренных, в защищенном от света месте (сироп йодистого железа на свету).

Сахароза в сиропах снижает всасываемость и биологическую доступность многих лекарственных веществ, способствует кариесу зубов и нежелательна для применения при диабете. Поэтому использование сахарных сиропов постепенно уменьшалось. В настоящее время сиропы

переживают второе рождение. Вместо сахарозы используют другие коррегенты сладкого вкуса, не имеющие недостатков сахарозы.

Для изготовления сиропов применяют сорбит, фруктозу, сахарин, цикломат, ацесульфам-к, аспартам, фруктозу, ксилит, метилцеллюлозу и др.

АЭРОЗОЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА, ИХ ОСОБЕННОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Аэрозоли представляют собой дисперсные системы, в которых дисперсионной средой является газ, воздух, а дисперсной фазой – твердые или жидкие частицы. Аэрозоли делятся на два вида: аэрозоль-туман, когда дисперсная фаза – жидкость; дым или пыль, когда дисперсной фазой является твердая частица. Аэрозоли – достаточно устойчивые системы, благодаря наличию на частицах электрического заряда – о потенциала.

Размеры дисперсной фазы могут колебаться от нескольких мм до десятых долей мкм.

Слово аэрозоль происходит от двух слов: греческого *aer* – газ, *sol* – коллоидная система.

Лекарства в виде аэрозолей применяются с глубокой древности. Они вводились в организм методом ингаляции, то есть введением лекарственных веществ в дыхательные пути (латинское *inhalare* – вдыхать).

Ингаляции – древний метод введения лекарственных веществ. Его достаточно широко использовали Гиппократ, Пирогов, Боткин и другие выдающиеся медики своего времени. Гален использовал ингаляции дыма еловых шишек, Гиппократ – ингаляции дыма от сжигания чеснока, тмина, укропа.

Ингаляции делятся на два вида – естественная (вдыхание горного воздуха, озона, других газов из источников – CO_2 , H_2S) и искусственная. Искусственные аэрозоли в старину получали путем сжигания растительных и других органических материалов и вдыхания образующихся паров и дыма. Затем стали применять специальные лечебные вещества в виде газов, паров, дыма, влажного или масляного тумана.

Эффективность ингаляций зависит от дисперсности лекарственного вещества. Частицы размером 50 мкм задерживаются в верхних дыхательных путях; 10-30 мкм – проходят в бронхи, 5 мкм – достигают альвеол и меньше 0,2 мкм – не задерживаются в легких.

Преимущества ингаляций:

1. Быстрота действия, уступает только в/в введению;
2. Лекарственное вещество не подвергается действию ферментов ЖКТ; важно для антибиотиков, гормонов, сывороток.

В качестве лекарственных веществ при ингаляционной терапии применяют:

1. Газы: кислород, закись азота и другие.

2. Пары летучих веществ, жидких или твердых. Прежде всего в эту группу входят: эфир, хлороформ для наркоза, эфирные масла, которыми пропитывают ваты (эвкалиптовое, лавандовое и др.).

3. Твердые летучие вещества (ментол, камфора и др.).

4. Аэрозоли малолетучих или нелетучих лекарственных веществ, находящихся перед получением аэрозоля в виде водных или масляных растворов, эмульсий или суспензий.

Примером лекарственных средств для вдыхания паров летучих твердых или жидких лекарственных веществ могут быть карманные ингаляторы. Они представляют собой круглые пластмассовые пеналы с отверстием, герметически закрывающиеся крышкой. Внутрь этого пенала помещаются тампоны из ваты или другого пористого материала, который пропитывается смесью лекарственных веществ.

Например, ингалятор Ингакамф (Inhasamf) имеет состав: камфоры 0,3 г, ментола 0,17 г, метилсалицилата 0,08 г, эвкалиптового масла 0,1 г. Применяют также для профилактики и лечения простудных заболеваний, катаров верхних дыхательных путей.

Аэрозоли из нелетучих лекарственных веществ получают при помощи специальных распылительных устройств – ингаляторов различной конструкции. Распыление и диспергирование лекарственных веществ в них происходит под действием струи воздуха, пара. Все они работают по принципу пульверизатора.

Для ингаляции с помощью воздуха или пара используются следующие лекарственные формы:

1. Водные или масляные растворы, например: 5 – 10% растворы хлорида кальция, слабые растворы йода, хлорида аммония, состав: соды, хлорида натрия по 2,0 г, глицерина 10,0 г, воды 400,0 г.

Этих растворов используется до 30 мл на один сеанс (ингаляцию).

Кроме этого, используют для анестезии 2% раствор дикаина не более 0,3 мл, 5% растворы сульфаниламидов, 0,5% растворы для ингаляций ментола и пенициллина 5 000-50 000 ЕД в 1 мл.

Глицерин добавляют для повышения устойчивости аэрозолей в объеме до 20-30% от всего объема водного раствора.

Широко используется так называемый хлорэтон для ингаляций следующего состава: хлорэтона (хлорбутанолгидрат), ментола, камфары, эвкалиптового масла по 1,0 г; вазелинового масла 96,0 г.

Главный недостаток стационарных и карманных ингаляторов состоит в том, что они создают грубый распыл вещества с величиной частиц десятки и сотни микрометров и потому могут использоваться только для лечения верхних дыхательных путей.

Значительно более широкие возможности ингаляционной терапии, а также для наружного применения возникли после того как был изобретен аэрозольный баллон и использованы для диспергирования лекарственных веществ пропелленты, представляющие собой при обычной температуре и давлении газы и превращающиеся в жидкости при небольшом избыточном давлении в несколько атмосфер. Автором-изобретателем аэрозольного баллона является М.Цвет. В США это приписывается Ротхейму, в Европе – неизвестному норвежцу. Практическое применение аэрозольных баллонов было начато во время второй мировой войны на Тихоокеанском театре военных действий для уничтожения насекомых.

Схема устройства аэрозольной упаковки изображена на рис. 3.100.

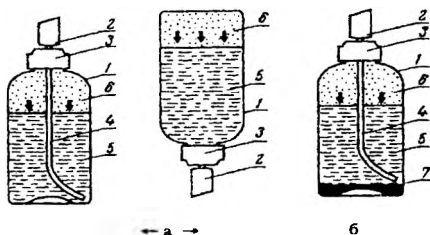


Рис. 3.100. Схемы устройства аэрозольных установок.

а - двухфазная система; б - трехфазная система: 1 - аэрозольный баллон, 2 - распылитель (насадка), 3 - капсула с клапаном, 4 - сифонная трубка, 5 - концентрат (раствор, суспензия или эмульсия), 6 - пары пропеллента, 7 - пропеллент.

Она состоит из аэрозольного баллона, клапана, насадки (распылителя) и содержимого. Баллон, содержащий раствор, суспензию или эмульсию лекарственного вещества (одного или нескольких лекарственных веществ) и пропеллент, герметически закрыт клапаном с насадкой (или защитным колпачком, если насадка прилагается). В содержимое баллона погружена сифонная трубка, предназначенная для его подачи к отверстию в штоке клапана. В настоящее время производятся аэрозольные упаковки с клапанами без сифонных трубок. В этих случаях упаковкой пользуются в перевернутом виде. Над содержимым в баллоне находится слой сжатого газообразного пропеллента, оказывающего давление на содержимое и стенки баллона и определяющего его выход

Принцип действия аэрозольных баллонов состоит в том, что при нажатии клапана с распыляющим отверстием из него разбрызгивается

раствор или суспензия лекарственного вещества под действием газа или сжиженного газа – пропеллента. В зависимости от количества и состава пропеллента можно достичь различной степени дисперсности лекарственного вещества. В настоящее время развитыми странами выпускаются десятки млн. упаковок аэрозолей в год для различных целей, содержащих разнообразное лекарственные вещества.

Аэрозольные баллоны. Чаще всего для изготовления баллонов используют металл и стекло. Объем баллонов всего 40-60 мл, но могут быть от 3 до 750 мл. Металлические баллоны от 3 мл до нескольких литров.

Металлические баллоны достаточно широко применяются для противоастматических, ингаляционных, дерматологических и других аэрозолей.

Их изготавливают из стали и алюминия. Наиболее рациональными считаются алюминиевые баллоны, изготавливаемые последовательным выдавливанием из шайб. Такие баллоны имеют преимущество перед сборными жестяными или алюминиевыми баллонами. Они герметичны, оказывают высокое сопротивление удару и давлению, легки, имеют хороший внешний вид. Алюминий обладает довольно высокими антикоррозийными свойствами, однако при контакте с некоторыми лекарственными веществами все же подвергается коррозии.

Коррозия может быть в результате химических и электрохимических реакций при взаимодействии содержимого с внутренней поверхностью баллона. Коррозия замедляется или полностью предотвращается, если алюминий подвергнуть анодированию для образования защитной пленки из окиси алюминия и затем нанести 1 или 2 слоя полимерного покрытия (лака). Наилучшими отечественными лаками для защиты аэрозольных баллонов являются пищевые лаки и эмали на основе эпоксидных и эпоксидно-фенольных смол (ФЛ – 559, ЭП – 527, ЭП – 547). Эти смолы образуют стойкие, эластичные, прочные покрытия, обладающие хорошей адгезией к окисной пленке Al_2O_3 . Однако в водных и водно-спиртовых растворах в сочетании с фреоном 11 эти лаки не могут защитить алюминий от разрушения.

Стекланные баллоны. Изготавливают из химически устойчивого стекла. Это более инертный материал для многих фармацевтических препаратов, которые реагируют с металлом. Они в принципе могут выдерживать давление до 40 атм. Для максимальной прочности они не должны иметь острых углов и должны обладать равномерной толщиной стенок.

Соотношение между высотой, шириной и толщиной стенок баллона должны по возможности соответствовать следующим значениям:

высота/макс. ширина $\leq 2,5$

макс. толщина/макс. ширина $\leq 0,065$

Стеклянные баллоны изготавливают из стекла с большой прочностью и минимальным коэффициентом расширения. Производство стеклянных баллонов осуществляется по специальной технологии. Такие баллоны подвергаются двойному отжигу, чтобы полностью снять остаточные напряжения.

К стеклянным баллонам предъявляются следующие требования:

- 1) выдерживать давление 20-25 атм.;
- 2) минимальный размер искривлений 4-7 мм;
- 3) поверхность должна быть гладкой, ровной, толщина стенок одинаковой;
- 4) термостойкость.

Стеклянные баллоны для обеспечения безопасности покрывают защитным слоем из прозрачного бесцветного или окрашенного пластика. К пластмассовому покрытию предъявляют следующие требования:

- 1) прочность на разрыв 60-80 кг/см²;
- 2) относительное удлинение 170-400%;
- 3) толщина покрытия в пределах 0,8 мм и по возможности равномерная;
- 4) защитный слой не должен соприкасаться с острыми краями баллона;
- 5) на покрытии должны быть отверстия 1-1,5 мм в диаметре и находиться у основания баллона.

У нас используется следующая композиция покрытия:

Полихлорвиниловая смола	100 ч
Диоктилфталат (пластификатор)	50 ч
Диоктилсебацинат (пластификатор)	10 ч
Фталаты высших спиртов	6 ч
Эпоксидированное растительное масло	4 ч
Стеарат кальция	3 ч
Оксид титана	1 ч
Полиметилсилоксан	1 ч.

Пигмен q.s.

В США применяется композиция следующего состава:

Поливинилхлорид	60,0 ч
Диэтилацетилат	37,0 ч
Соли свинца	2,0 ч
Красители	1,0 ч.

Существует 3 метода нанесения покрытий на стеклянные баллоны:

1. Метод окунания;

2. Нанесение порошкообразного покрытия и последующее оплавление;

3. Вихревое напыление.

В первом методе окунания стеклянные баллоны нагревают в печи, затем погружают в ванну с полимерным составом, вынимают из ванны и охлаждают. Можно готовить двухслойные покрытия.

Во втором методе на баллоны определенным способом наносится полимер, после чего баллон направляется в печь для оплавления покрытия.

В третьем методе стеклянные баллоны моют, сушат, на специальных подвесках направляют в печь нагрева и нагревают до температуры 240-350°C в зависимости от природы полимера, затем помещают в камеру с псевдооживленным слоем порошкообразного полимера. Частицы прилипают к стеклу и образуют шероховатую поверхность. Затем баллоны переносят на 5-10 минут в печь сплавления с температурой 220-225°C. По мере расплавления и растекания полимера поверхность становится гладкой. Чтобы придать глянец, баллончики с покрытием после печи выдерживают на воздухе 1-2 мин, а затем окунают в воду.

Используют: полиэтилен высокого давления, полиэтилен низкого давления, поливинилбутираль, полипропилен, капрон, полиамид П-54-А, полиамид П-АК-7 и поливинилхлорид.

Клапаны или вентили. Это самая сложная часть аэрозольного баллона. Они должны обеспечивать полную герметичность баллона, а при нажатии на клапан обеспечивать тонкий (соответствующий) распыл лекарственного вещества.

Конструкции клапанов бывают различными в зависимости от принципа работы и степени дисперсности лекарственного вещества:

1. непрерывно действующие при нажатии;
2. дозирующие;
3. разбрызгивающие;
4. вспенивающие;
5. распыливающие.

Клапаны собираются из высококачественных деталей с высококачественными поверхностями и подвергаются испытанию под давлением 5 кг/см².

После этого устанавливаются в аэрозольные баллоны.

Пропелленты – это газы и сжиженные газы, служащие вытесняющей средой в аэрозольном баллоне. К ним предъявляются следующие требования:

- 1) пропелленты не должны взрываться;
- 2) не должны быть ядовитыми;

- 3) не должны обладать раздражающими свойствами;
- 4) не быть легко горючими;
- 5) не обладать неприятным запахом.

В качестве пропеллентов наиболее широко используются хлор- и фторпроизводные низкомолекулярных углеводородов. Они называются фреоны от *frigor* – холод. За рубежом фреоны имеют различные названия – альгофрены (Италия), фригены (ФРГ), генетроны (США), арктроны (Англия) и др.

Фторорганические соединения, производные

	CCl_3F – F-11	$t_{\text{кип}}^{\circ}$ 24 $^{\circ}\text{C}$
Метана	CCl_2F_2 – F-12	$t_{\text{кип}}^{\circ}$ 29,8 $^{\circ}\text{C}$
	CHClF_2 – Ф-22	$t_{\text{кип}}^{\circ}$ -40,8 $^{\circ}\text{C}$

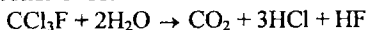
	$\text{C}_2\text{Cl}_3\text{F}_3$ – Ф-113	$t_{\text{кип}}^{\circ}$ 47,5 $^{\circ}\text{C}$
Этана	$\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$ – Ф-114	$t_{\text{кип}}^{\circ}$ 3,5 $^{\circ}\text{C}$
	C_2ClF_5 – Ф-115	$t_{\text{кип}}^{\circ}$ -38 $^{\circ}\text{C}$

Октафторциклобутан C_4F_8 – С-318 $t_{\text{кип}}^{\circ}$ -6,1 $^{\circ}\text{C}$.

Маркировка фреонов. Цифры единиц – количество атомов фтора. Цифры десятков – количество атомов H+1. Цифры сотен – количество атомов C-1.

Фреоны имеют невысокую температуру кипения и именно этим удобны. При небольшом давлении (несколько атм.) превращаются в жидкость. С другой стороны, комбинируя состав фреонов, можно при обычной температуре достичь нужных давлений порядка 2-4 атм., например, Ф-11 и Ф-12 1:1 или Ф-12 и С-318 от 8 до 95%.

Фреоны – неполярные растворители. Способны растворять неполярные лекарственные вещества. Устойчивы к действию серной кислоты, концентрированных щелочей, не реагирует с металлами (за исключением латуни и сплавов с Mg). Однако, могут разлагаться от действия воды, особенно фреоны Ф-11.



Образовавшиеся продукты разрушения HCl или HF разъедают металлический или стеклянный баллоны соответственно. Поэтому Ф-11 для составов с водой не используют. В неводных смесях необходимо обезвоживание для устойчивости.

Фреоны с большим количеством Cl, чем F, хуже сопротивляются действию влаги.

Углеводороды парафинового ряда – пропан, н-бутан и изобутан чаще всего применяют в бытовых аэрозолях.

Четвертым видом пропеллентов являются легколетучие хлорированные углеводороды этилхлорид, метилхлорид, метиленхлорид, винилхлорид.

Кроме фреонов, в качестве вытесняющей среды используют обычные газы: азот, CO_2 , аргон и даже водород, которые нагнетают в аэрозольные баллоны под давлением 4-6 атм. Масса газа составляет 0,5% (азот) – 2,5% (CO_2) от упакованного вещества. Аэрозоли с азотом часто называют нитрозолями. Объем газовой фазы составляет 30% над жидкостью. Нитрозоли удобны для легкоокисляющихся продуктов.

Лекарственные вещества в аэрозольных баллонах могут находиться в виде растворов, эмульсий, суспензий и комбинированных систем.

Вместе с лекарственными веществами могут находиться компоненты основы, если аэрозоли предназначены для местного применения в виде мазей, пластырей, жидких перевязочных материалов.

Наполнение аэрозольных упаковок.

Известны три метода заполнения аэрозольных баллонов:

1. Под давлением. В баллон нагнетают под давлением пропеллент с лекарственным веществом специальным автоматом, после чего на баллон наносят этикетку и закрывают защитным колпачком. Исследуют на герметичность и полноту заполнения.

2. Заполнение холодным способом. Лекарственные и вспомогательные вещества, пропеллент и баллон охлаждают до низкой температуры (-40°C), затем в баллон подают лекарственные вещества, фреоны и герметизируют баллон присоединением клапана. Далее медленно повышают температуру до комнатной.

3. Способ твердого пропеллента. Баллон заполняют жидкостью (раствором) лекарственных веществ, далее в виде таблетки внутрь помещают твердый пропеллент (чаще CO_2) и по истечении небольшого времени, достаточного для вытеснения воздуха испаряющейся углекислотой, герметизируют баллон присоединением клапана.

Из всех этих методов наиболее широко применяется первый.

Классификация аэрозолей в зависимости от их состава.

В зависимости от степени дисперсности лекарственных частиц аэрозоли делятся на 3 вида:

1. Распылительные или ингаляционные аэрозоли. Диаметр частиц до 50 мкм. Для обеспечения высокой дисперсности содержат 70-80% пропеллента.

2. Душирующие аэрозоли (разбрызгивающие). Диаметр частиц до 200 мкм. Содержат 30-60% пропеллента.

3. Эмульсионные (пенные) аэрозоли. Диаметр частиц более 200 мкм. Содержат 30% пропеллента.

Распылительные аэрозоли предназначены для всасывания лекарственных веществ со слизистых оболочек дыхательных путей. При размере частиц 20-30 мкм они оседают в носоглотке, при величине частиц 3-10 мкм – бронхиол, частицы размером 0,5-3 мкм достигают альвеол.

В зависимости от назначения подбирают состав пропеллента, его массу и степень дисперсности лекарственного вещества.

Примером распылительного аэрозоля для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей является препарат Каметон-Sametopum. Состав разработан в ХНИХФИ и выпускается опытным заводом ХНИХФИ. В стеклянном баллончике емкостью 40 мл содержится 10 ч хлорбутанолгидрата для ингаляций и 20 частей фреона 12 (состав хлорбутанола для ингаляций: хлорбутанолгидрата, камфоры, ментола и эвкалиптового масла по 1,0 ч, вазелинового масла – 96 ч).

Обеспечивает диаметр частиц 10-30 мкм. Поэтому применяется для лечения воспалительных заболеваний носа, глотки, гортани.

Примером аэрозоля резорбтивного действия может быть противоастматический аэрозоль.

Состав: адреналина	0,25%
кислоты хлористоводородной 3 н	0,5%
кислоты аскорбиновой	0,15%
воды	1,0%
спирта безводного	33,0%
фреон 12	25%
фреон 114	40%

Получение раствора. В соляной кислоте растворяют адреналин и антиоксидант аскорбиновую кислоту. Затем прибавляют этиловый спирт и смешивают с фреонами. Заполняют баллоны в бескислородной среде.

Примером ингаляционного аэрозоля, где в качестве пропеллента используются не фреоны, а сжатый газ-азот, является препарат Ингалипт Inhaliptum. Его технология также разработана в ХНИХФИ.

Состав: стрептоцида растворимого и	
норсульфазола	по 2,5 ч
тимола	0,1 ч
масла эвкалиптового и	
масла мятного	по 0,05 ч

спирта этилового	6,0 ч
сахара	5,0 ч
глицерина	7,6 ч
твина 80	3,0 ч
воды	до 100,0 ч

азота q.s.- для создания
давления в баллоне 5,5-6,0 атм.

Стрептоцид, норсульфазол, сахар, твин-80 растворяют в смеси спирта и глицерина, прибавляют спиртовой раствор тимола и эфирных масел. Заполняют баллон, герметизируют клапаном и нагнетают азот.

Кроме сульфаниламидных препаратов и эфирных масел для лечения заболеваний в виде ингаляций используют антибиотики, стероидные гормоны, сердечные гликозиды, инсулин и др. вещества.

Душирующие аэрозоли применяются для наружных целей, в основном, для лечения кожи от ран, ожогов, а так же для лечения слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Они содержат анестетики, вещества для лечения ожогов и других заболеваний кожи, антибиотики, стероиды.

Например:

душирующий противоожоговый линимент
состав:

линетола	31,0%
левомицетина	0,5%
спирта этилового	3,5%
фреона 12	15,0%.

анестезирующий аэрозоль:

состав:

бензокаина	20%
оксихинолина бензоата	0,39%
пропеллент	до 100%.

левоинизоль:

состав:

левомицетина	0,136 ч
винилина	13,5 ч
линетола	13,4 ч
спирта этилового	8,9 ч
цитраля	0,1 ч
хладонов 11/12	q.s.

легразоль:

состав:

левомицетина	0,5 г
р-ра грамицидина	5,0 (200 тыс ЕД)
совкаина	0,5 г
бальзама пихтового	25,0 г
спирта 95°	19,0 г
хладонов 11/12	50,0 г

Аэропластыри. Это новый вид аэрозолей, когда в смесь фреонов вводится пленкообразователь (акриловые смолы, ПВП с винилацетатом и др.).

Например:

сополимер ПВП с винилацетатом	0,5%
полиэтиленоксида	0,5%
этилового спирта	34,5%
фреона 12	18%
фреона 144	42%

лифузоль:

состав:

фурациллина	0,04 г
смолы БМК	51,9 г
линетола	0,14 г
ацетона	16,0 г
хладонов 11/12	60 г

Легкоиспаряющаяся жидкость, образующая при испарении ацетона и хладонов прозрачную эластичную пленку желтого цвета. Применяется наружно.

Аэрозольные мази. Содержат компоненты мазевой основы, растворимые во фреонах, а также лекарственные вещества.

Например: ПЭО 400	80%
пропиленгликольмоностеара	4%
смесь фреона 12 и 114 (4:6)	10%.

Пенные аэрозоли. Главным здесь является создание водной эмульсии жиров и жироподобных веществ. В каждой частичке масла растворяется какое-то количество пропеллента. Затем при нанесении на кожу из частичек дисперсной фазы (масляных частичек) выделяется газ-фреон и вспучивает каждую частичку. Получается пенообразная кремовая масса. Одновременно при испарении и улетучивании фреона поглощается

тепло, поэтому пенные или эмульсионные аэрозоли обладают охлаждающим действием.

Например:

пенообразующей основы (смесь компонентов А и Б)	90%
лекарственного вещества	2%
смеси фреонов 12 и 114 (4:6)	8%

Состав компонентов А и Б:

Компонент А		Компонент Б	
миристиновой кислоты	1,33%	триэтаноламина	3,34%
стеариновой кислоты	5,33%	глицерина	4,70%
цетилового спирта	0,5%	ПВП	0,34%
ланолина	0,2%	воды очищенной	82,93%.
изопропилмиристат	1,33%.		

В пенных аэрозолях применяют антибиотики, анестетики, противомикробные и противозачаточные средства. В основном пенные аэрозоли применяют внутривагинально.

Хранение аэрозолей. Прежде всего их следует предохранять от ударов, вдали от обогревательных приборов и от прямых солнечных лучей. Температура не должна превышать 25⁰С. Применяют вертикально.

НАСТОЙКИ

Настойки (Tincturae) представляют собой окрашенные жидкие спиртовые или спирто-водные извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента (ГФ XI).

Слово настойки происходит от лат. *tingere*, что значит окрашивать. Раньше все окрашенные жидкости назывались настойками. Почти все настойки представляют собой темно-окрашенные жидкости и поэтому за ними закрепилось это название.

Настойки как лекарственная форма появились вскоре после открытия Луллием спирта. Номенклатура настоек всегда была обширной в русских фармакопеях. Например, в Ф I (1866 г.) – 70 настоек; Ф VII (1925 г.) – 42; ГФ VIII – 35; ГФ IX – 21 настойка; в ГФ X – 10; остальные числятся в государственном реестре.

Для приготовления сильнодействующих настоек из одной массовой части сырья получают 10 объемных частей настойки. Для приготовления несильнодействующих настоек принято соотношение исходного сырья и готового продукта 1:5. Для отдельных настоек в соответствующих статьях предусмотрено другое соотношение исходного растительного сырья и готовой настойки. Настойки, в которых количество действующих веществ (алкалоиды, гликозиды и др.) определяют химическими методами или устанавливают активность биологическими методами, доводят до требуемого содержания этих веществ или ЕД прибавлением чистого экстрагента или настойки с другим содержанием действующих веществ или ЕД.

Существуют три метода получения настоек. Они изготавливаются методом 1) настаивания (мацерации), дробной мацерации с принудительной перколяцией, вихревой экстракцией, 2) вытеснения (перколяции) и 3) растворением экстрактов.

Мацерация – наиболее старый способ получения настоек. Название происходит от лат. *maserare* – что значит вымачивать, размягчать.

Сущность процесса мацерации состоит в следующем.

В какой – то сосуд-настойник, мацерационный бак или экстрактор – загружают оптимально измельченное сырье и заливают необходимым объемом экстрагента. Например, 10 кг листьев красавки заливают 100 л 40° этилового спирта. Смесь настаивают в течение 7 суток, затем сливают. Остаток сырья отжимают под прессом. К сырью прибавляют небольшой объем экстрагента перемешивают или промывают, вновь сливают и отжимают сырье. Готового продукта должно быть 100 л.

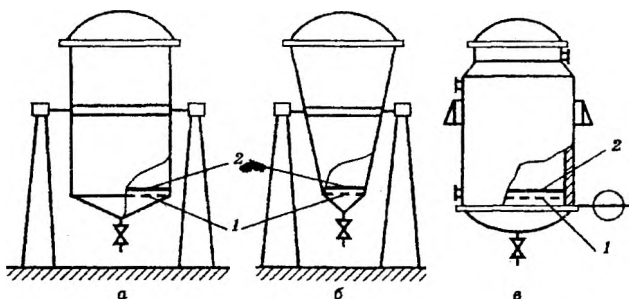


Рис. 3.101. Перколяторы – экстракторы.

а, в – цилиндрические, б – конические.

Перколяторы бывают цилиндрической а, в и конической формы б, с паровой рубашкой в или без нее, опрокидывающиеся и саморазгружающиеся, изготовленные из нержавеющей стали, алюминия и других материалов. В нижней части перколятора имеется ложное дно 1, на которое помещается фильтрующий материал (полотно, мешковина).

Мацерация по международной фармакопее.

Сырье измельчают, заливают $3/4$ части прописанного экстрагента и оставляют в течение 5-ти дней или до полного растворения извлекаемого вещества. Смесь перемешивают. Извлечение сливают, отжимают и промывают свежим экстрагентом. Для промывания сырья берут столько экстрагента, чтобы получить заданный объем настойки. Отстаивают три дня в прохладном месте, фильтруют, проводят анализ.

Для улучшения экстракции методом мацерации прибегают к перемешиванию сырья при настаивании или к принудительной циркуляции экстрагента. Растительный материал остается неподвижным. В этом случае метод получения настойки носит название – мацерация с циркуляцией. Она осуществляется в специальных настойниках с устройством для циркуляции извлекателя. Это устройство представляет собой две трубы с центробежным насосом, который перекачивает экстрагент.

Метод мацерации имеет два существенных недостатка: длительность экстрагирования и сравнительно высокие потери на диффузию лекарственных веществ. Рассмотрим, что такое потери на диффузию.

Количество веществ, экстрагированных при равновесном состоянии, определяется только соотношением слившегося и задержанного экстрагента, так как концентрации веществ в этих экстрактах равны.

Если обозначить объем задержанного в сырье экстракта через l и выразить общий объем экстракта через M в этих единицах, то сливаемое количество экстракта будет равно $M - l$, а предельная эффективность способа мацерации описывается уравнением В.М.Пономарева: $E = \frac{M-l}{M}$ (3.19). Эта функция имеет предел, равный 1. При многоступенчатом экстрагировании $E = \frac{M^n - 1}{M^n}$ (3.20), где n – количество степеней.

Число объемов экстрагента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
эффективность экстракции, E	0	0,5	0,666	0,750	0,8	0,833	0,858	0,877	0,888	0,900

Потери на диффузию равны: $r = 1 - E$ (3.21) или $r = \frac{a \cdot x}{n}$ (3.22), где n – общий объем экстрагента, x – количество лекарственного вещества, a – объем экстрагента удерживаемого сырьем.

Перколяция – более совершенный метод получения настоек, лишенный недостатков мацерации. Он более быстр и дает продукт с большим выходом действующих веществ. Свое название метод получил от лат. percolare, что значит процеживать, фильтровать.

Перколяция проводится в специальных цилиндрических и конусообразных аппаратах, которые называются перколяторами. Сущность ее состоит в следующем. Измельченный растительный материал перед загрузкой в перколятор замачивается примерно равным объемом экстрагента и оставляется на 4 часа. За это время масса вся увлажнится и разбухнет. Если предварительно не замочить сырье, то может произойти следующее: после набухания сырье так уплотнится, что перестанет пропускать экстрагент, возможно образование сухих островков сырья, выползание сырья из перколятора и т.д. Оптимальная загрузка перколятора определяется уравнением:

$$h = 0,005 \frac{m}{d^2} \quad (3.23)$$

где h – высота слоя, м;

m – масса сырья, кг;

d – диаметр перколятора, м.

Замоченное сырье загружают в перколятор умеренно плотно и при открытом кране заливают экстрагентом до зеркала. Затем кран закрывают и вылившийся экстрагент заливают в перколятор. Настаивают 12-48 часов в зависимости от характера сырья и действующих веществ. Затем приступают к перколяции. То есть, открывают вентиль внизу с таким расчетом, чтобы за 1 час выливалась 1/48 часть или 1/24 часть используемого объема перколятора.

Зеркало поддерживают свежим экстрагентом. Преимущество этого метода – большая разность концентраций $C_1 - C_2$, т.е. большой градиент концентрации и следовательно – большая скорость экстракции, больше выход действующих веществ. При правильно проведенной перколяции с последними порциями экстрагента извлекают все экстрактивные вещества. Контроль за полнотой извлечения ведут с помощью качественных реакций или поплавок. Плотность уменьшается и поплавок падает на дно.

Получение настоек методом растворения экстрактов. Небольшая группа настоек готовится растворением экстрактов в спирте соответствующей крепости. Это настойки сабура, чилибухи и др.

Настойка сабура – *Tinctura Aloes*

Экстракта сабура сухого – 160,0 г

Спирта 40° – до 1 л

Настойка чилибухи – *Tinctura Strychni*

Экстракта чилибухи сухого – 16,0 г

Спирта 70° – до 1 л

В.р.д. = 15 капель

В.с.д. = 30 капель

Тонизирующее средство

Настойка ипекакуаны – *Tinctura Ipecacuanhae*

Экстракта рвотного корня сухого – 100,0 г.

Спирта 70° – 1000 мл

Отхаркивающее средство.

Настойки, полученные любым из методов, отстаивают в течение нескольких дней (не < 2) при температуре не выше 8° – 10°C, после чего фильтруют. Настойки становятся прозрачными.

В литературе описаны примеры применения вихревой экстракции или турбоэкстракции для получения настоек. Вихревая экстракция основана на принципе интенсивного круговорота (завихрения) экстрагируемой смеси при одновременном размельчении веществ путем быстрого вращения пропеллера (мешалки) при скорости вращения 5000 об/мин. В результате трения при интенсивном вращении повышается температура смеси, что также способствует экстракции.

Для получения настоек вихревым методом требуется значительно меньше времени, но для разных настоек различно.

Для получения настойки красавки достаточно 5 минут, а при экстракции 20 минут наступает равновесие и дальнейшего извлечения действующих веществ не происходит. Настойку зверобоя можно получить за 15 минут, настойку ландыша за 20 минут, настойку валерианы и полыни за 25 минут, настойку лапчатки за 35 минут, настойку чилибухи за 80 минут. Равновесие при экстракции наступает чаще всего меньше чем за час.

Недостаток: при изготовлении некоторых настоек вихревым методом получают мутные вытяжки (настойка валерианы, чилибухи). Фильтрация этих извлечений затруднительна, но после предварительного отстаивания в течение 2-3 суток, вытяжки фильтруются обычными методами.

Современные методы экстрагирования весьма длительны. В ряде случаев из-за недостаточных теоретических исследований время настаивания неоправданно завышено. Исследования Т.К. Гончаренко показали, что время настаивания при степени истощения сырья 97% достаточно для:

- адониса – 3 часа, на заводе – 16 часов;
- ландыша – 2,5 часа, на заводе – 24 часа;
- валерианы – 6,4 часа, на заводе – 24 часа.

Ультразвук интенсифицирует производство настоек и других извлечений. Под действием ультразвука происходят колебания частиц сырья и экстрагента. Появляются гидродинамические микропотоки, интенсифицируется перемешивание. В силу различной инертности частиц их собственные колебания не совпадают с колебаниями жидкости. В результате в местах трения увеличивается температура, и тепло передается от твердого тела в жидкость. Уменьшается вязкость от повышения температуры, что также важно, истончается диффузионный пограничный слой. Кроме этого, жидкость перемешивается и внутри клетки, возникают резонансные колебания стенок клетки и диспергирование сырья ультразвуком в стадии кавитации.

Качество настоек определяется следующими показателями:

- 1) количеством действующих веществ или биологической активностью;
- 2) содержанием спирта или плотностью;
- 3) сухим остатком;
- 4) содержанием тяжелых металлов (не > 0,001%).

Количественное определение действующих веществ проводится в соответствии с фармакопейными статьями.

Сухой остаток определяют следующим способом: 5 мл настойки помещают во взвешенный бюкс высотой 2-3 см и диаметром 5-7 см, выпаривают на водяной бане и сушат 2 часа при 100°C – 105°C.

Определение крепости спирта:

1) метод отгонки: сущность его состоит в том, что из определенного объема исследуемой настойки отгоняют в перегонной установке спирт до получения 50 мл отгона. Затем определяют крепость спирта в отгоне и вычисляют концентрацию спирта по формуле:

$$x = \frac{50 \cdot a}{b} \quad (3.24)$$

где: x – содержание спирта в настойке, в градусах;

a – содержание спирта в дистилляте, в градусах;

b – объем исследуемого препарата, в мл.

На точность определения крепости спирта методом отгонки влияет наличие летучих веществ. Они должны быть предварительно удалены. Например, летучие кислоты нейтрализуют щелочью, летучие основания нейтрализуют фосфорной или серной кислотой. Йод переводят в йодиды с помощью металлического цинка или тиосульфата.

Эфирные масла, эфир, хлороформ извлекают петролевым эфиром с одновременным высаливанием эфирных масел хлоридом натрия.

2) по температуре кипения настоек. Температура кипения настоек мало отличается от температуры кипения чистых водно-спиртовых смесей.

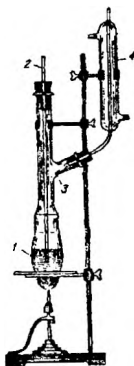


Рис. 3.102. Прибор для определения температуры кипения настоек.

1 – сосуд для кипячения; 2 – термометр; 3 – трубка для пара с боковым отростком; 4 – холодильник.

Прибор для определения температуры кипения настойки состоит из сосуда для кипячения, трубки с боковым отростком, холодильника и термометра с ценой деления $0,1^{\circ}\text{C}$. В сосуд наливают 50 мл настойки для равномерного кипения бросают кусочки пемзы или прокаленного фарфора. Термометр вставляют так, чтобы он был погружен ртутным шариком в жидкость наполовину.

Нагревают медленно на плитке с реостатом. Через пять минут после начала кипения снимают показания термометра.

Полученный результат приводят к нормальному давлению. 1 мм рт.ст. соответствует $0,04^{\circ}\text{C}$.

Определение тяжелых металлов:

5 мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают и прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора ацетата аммония, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят фильтрат водой до объема 100 мл. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более $0,001\%$). К 10 мл этого раствора прибавляют 1-2 капли раствора сульфида натрия, перемешивают и через минуту сравнивают с эталоном, PbS.

Хранение настоек. В хорошо закупоренных бутылках, в защищенном от света месте. Выпадающие с течением времени осадки отфильтровывают, и если настойки после проверки качества соответствуют установленным требованиям, их считают годными.

Частная технология настоек.

Заводские методы получения настоек несколько отличаются от истинной мацерации и перколяции. Мацерация, как метод, весьма длительна, а перколяция имеет недостаток, что необходимо непрерывно поддерживать зеркало экстрагентом и непрерывно, в течение суток, надо следить за тем, чтобы жидкость из перколятора вытекала с постоянной скоростью. Кроме того, при таком методе весьма велики потери спирта, который испаряется в окружающую среду. Поэтому большинство производственных методов отличается от мацерации и перколяции и представляет из себя следующее: замоченное сырье загружается в перколятор и заливается экстрагентом до зеркала. Настаивается 12-48 часов. Затем все извлечение сливают и заливают свежим экстрагентом. Через 2-6 часов, в зависимости от свойств сырья производят второй слив, а сырье

вновь заливают чистым экстрагентом. Так повторяют 4 раза до получения нужного объема настойки. Таким образом, за каждый из 4-х сливов получают по четверти готовой продукции. Данный метод можно назвать 4-х кратной мацерацией или перколяцией с периодическим сливанием экстрагента.

Ремацерацией (трех или четырех кратной) например, готовят следующие настойки.

1) Настойка валерианы – *Tinctura Valerianae*. - 1 : 5 на 70° спирте.

2) Настойка строфанта – *Tinctura Strophanthi* – 1 : 10 на 70° спирте.

Семена строфанта предварительно обезжиривают бензином в аппарате типа Сокслета.

3) Настойка ландыша – *Tinctura Convallariae* - 1 : 10 на 70° спирте.

4) Настойка эвкалипта – *Tinctura Eucalypti* – 1 : 5 на 70° спирте.

5) Настойка жень-шеня – *Tinctura Ginsengi* – 1 : 10 на 70° спирте.

6) Настойка зверобоя – *Tinctura Hyperici* – 1 : 5 на 40° спирте.

7) Настойка пустырника – *Tinctura Leonuri* – 1 : 5 на 70° спирте.

8) Настойка мяты – *Tinctura Menthae piperitae* – 1 : 10 на 70° спирте.

Настойка мяты готовится 1:20 на 90° спирте.

Состав: Листьев мяты перечной мелко изрезанных – 50,0 г.

Масла перечной мяты – 50,0 г.

Спирта 90° до получения 1 л настойки.

Получение: листья перечной мяты в сухом виде плотно укладывают в перколятор и сверху кладут сетку с грузом. Заливают 90° спиртом до зеркала и настаивают в течение 24 часов. По истечении суток получают первый слив готовой настойки, объем которого должен составлять 1/4 часть от общего объема готового продукта. В перколятор поступает из бака свежий растворитель. Через 1-1,5 часа второй раз сливают готовую настойку, в таком же объеме, как и при первом сливе.

В течение рабочего дня через равные промежутки времени настойку сливают 4 раза. При последнем сливе жидкость сливают полностью и лекарственное сырье выгружают из перколятора, отжимают под прессом и полученную при этом жидкость объединяют в отстойнике с основным объемом настойки. Растворяют в настойке мятное масло.

Настойку отстаивают в течение суток, анализируют, при удовлетворительном контроле фильтруют через тройной слой марли с ватой, натянутой на воронку.

9) Настойка лимонника – *Tinctura Schizandrae* готовится 1:5 на 95° спирте.

Применяется как стимулятор ЦНС при физической и умственной усталости, повышенной сонливости, физическом напряжении по 20-30 капель 2 раза в день.

Сложные настойки. – это настойки, которые получаютс извлечением нескольких видов сырья сразу, одновременно. Для получения сложных настоек сначала готовится смесь растительных порошков, типа сбора, которая потом подвергается экстракции с помощью спирта различной крепости.

К сложным настойкам относятся:

Горькая настойка – *Tinctura Amara*

Травы золототысячника 60 г,

Листьев трилистника водяного 60 г,

Корневищ аира 30 г,

Травы полыни 30 г,

Кожуры мандарина 15 г,

Спирта 40° q.s. до получения 1 л настойки.

Применяется как ароматическая горечь для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения по 10-20 капель 2-3 раза в день.

К сложным настойкам относятся эликсиры. Эликсиры – это смеси настоек, экстрактов и других лекарственных веществ.

Грудной эликсир – *Elixir pectoralis* (*Elixir cum extracto Glycyrrhizae*)

Экстракта солодки густого 60 ч,

10% раствора аммиака 10 ч,

Анисового масла 1 ч,

Спирта 90° 49 ч,

Воды очищенной 180 ч.

Экстракт солодки густой растворяют в воде и прибавляют раствор аммиака. Через 2-е суток прибавляют раствор анисового масла в спирте, перемешивают, отстаивают 8 дней и фильтруют. Препарат представляет собой бурюю жидкость сладкого вкуса с запахом анисового масла и аммиака. Плотность 1,02-1,05. Применяется как отхаркивающее средство.

Рекуперация спирта или регенерация спирта – это извлечение спирта из сырья после получения настойки.

Существует два метода рекуперации.

1 метод – вытеснение спирта из отжатого под прессом сырья с помощью воды. Получается водно-спиртовая смесь с низким содержанием спирта.

2 метод – сырье после получения настойки не удаляется из перколятора. Перколятор обогревается с помощью паровой рубашки и внутри перколятора подается острый пар. Спирт отгоняется из сырья и после конденсации паров собирается в приемник.

Для укрепления спирта, полученного рекуперацией из сырья, производится перегонка водно-спиртовых смесей на ректификационных колонках.

Спирто-водная смесь представляет собой бинарную систему двух смешивающихся жидкостей. Летучесть этих двух компонентов неодинакова. Спирт более летуч, нежели вода. Поэтому состав паров над жидкостью при любой заданной температуре будет отличаться от процентного содержания компонентов в жидкой фазе. Больше будет спирта и меньше воды. На этом принципе основана простая перегонка спирто-водных смесей. Однако она не дает возможности получить отгон высокой концентрации. Такая задача может быть решена с помощью многократной перегонки.

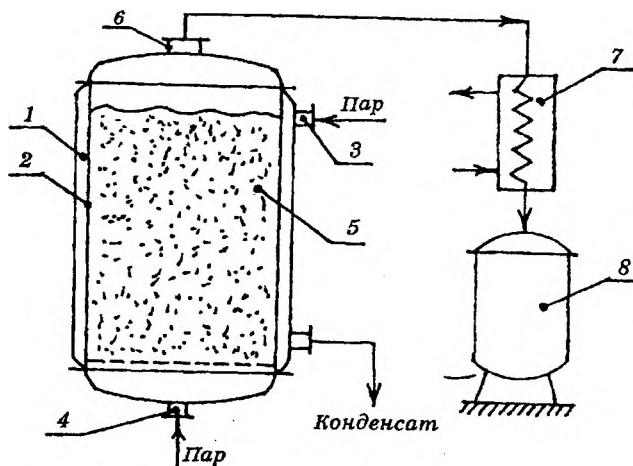


Рис. 3.103. Схема рекуперации экстрагента из шрота методом перегонки с водяным паром.

1 – рубашка; 2 – перколятор; 3 – штуцер; 4 – нижний штуцер; 5 – сырье; 6 – патрубок; 7 – теплообменник; 8 – сборник отгона.

Водяной пар подается в паровую рубашку перколятора через штуцер 3, а так же непосредственно в перколятор через штуцер 4. Проходя через нагретое сырье острый пар увлекает за собой спирт, Пары воды и спирта конденсируются в холодильнике и собираются в приемнике 8.

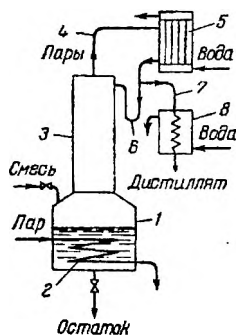


Рис. 3.104. Схема ректификационной установки периодического действия.

1 – куб; 2 – змеевик; 3 – колонна; 4 – труба для отвода паров из колонны; 5 – дефлегматор; 6 – труба для возврата; 7 – труба для отбора дистиллята; 8 – холодильник.

Затем отгон подвергают укреплению путем перегонки. Автоматически многократная перегонка осуществляется в ректификационных колонках. Они бывают периодического и непрерывного действия. В галеновом производстве чаще используются установки периодического действия.

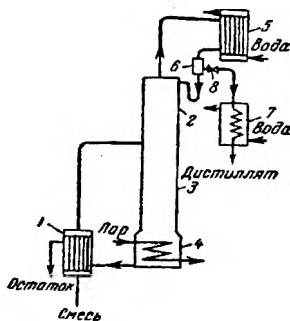


Рис. 3.105. Схема ректификационной установки непрерывного действия.

1 – теплообменник; 2 – укрепляющая колонна; 3 – исчерпывающая колонна; 4 – кипятыльник; 5 – дефлегматор; 6 – распределительный стакан; 7 – холодильник; 8 – вентиль, регулирующий отбор дистиллята.

Сущность работы ректификационной колонки состоит в следующем. Колонна состоит из колпачковых тарелок. В каждой тарелке имеется жидкость, представляющая собой смесь спирта и воды. Через эту жидкость проходят пары спирта и воды. Спирт увлекает за собой спирт, а вода конденсируется, переливается в нижнюю тарелку, где температура более высокая, и пары спирта с остатком воды, пройдя через всю колонну, поступают в дефлегматор, где частично конденсируются и затем вновь поступают в верхнюю часть колонны для укрепления. Оставшиеся пары спирта попадают в холодильник и конденсируются.

При периодической ректификации смесь загружается в куб и нагревается паром, проходящим через змеевик. После того как смесь в кубе закипит, образующиеся пары начинают поступать в колонну, откуда по трубе направляются в дефлегматор, где конденсируются. Часть конденсата (флегма) по трубе стекает обратно в колонну, другая часть (дистиллят) по трубе поступает в холодильник и отсюда отводится в приемник дистиллята.

При непрерывной ректификации смесь подается в среднюю часть колонны через теплообменник, обогреваемый паром или остатком. В верхней части колонны, расположенной выше точки ввода смеси, происходит исчерпывание жидкости. Из исчерпывающей части колонны жидкость стекает в кипятильник (куб, обогреваемый паром). В кипятильнике образуются пары, поднимающиеся вверх по колонке. Остаток непрерывно отводится из куба. Пары, выходящие из укрепляющей части колонны, поступают в дефлегматор, откуда флегма возвращается в колонну, а дистиллят направляется в холодильник.

ЭКСТРАКТЫ

Экстракты – *Extracta* (от лат. *extrahere* – извлекать, вытягивать) представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья.

В зависимости от консистенции экстракты делятся на 3 группы (ГФ XI):

Жидкие экстракты – *Extracta fluida* – подвижные жидкости, одна или две объемные части которых по содержанию действующих веществ, соответствуют одной массовой части исходного сырья (1:1 и 1:2).

Густые экстракты – *Extracta spissa* – представляют собой вязкие массы с содержанием влаги не более 25%.

Сухие экстракты – *Extracta sicca* – представляют собой сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Одна весовая часть густых и сухих экстрактов содержит значительно большее количество действующих веществ, нежели одна весовая часть исходного сырья. Количество действующих веществ в экстрактах доводится до соответствующих норм путем смешивания с каким-либо индифферентным веществом (декстрин, молочный сахар, патока) или с одноименным менее концентрированным экстрактом.

Густоватые экстракты – *Extracta tenua* – в настоящее время почти вышли из употребления. Упоминаем в качестве исторической справки. Такие экстракты имеют консистенцию меда или патоки.

В зависимости от применяемого извлекаемого экстракты делятся на:

- 1) водные экстракты – *extracta aquosa*;
- 2) спиртовые – *extracta spirituosa*;
- 3) эфирные – *extracta aetherea*.

Водные экстракты известны как препараты уже за 3 000 лет до н.э. Появление спиртовых экстрактов связано с именем Парацельса (XVI век). Эфирные экстракты появились еще позже.

ЖИДКИЕ ЭКСТРАКТЫ

Особенности:

1. Всегда изготавливаются с применением в качестве экстрагента этилового спирта различной крепости. Иногда к спирту прибавляется глицерин, например, при получении жидкого экстракта тимьяна. Он обладает пептизирующими свойствами и снижает поверхностное натяжение, улучшая тем самым процесс экстрагирования. По мнению Б.В.Назарова, глицерин не улучшает экстрагируемость.

2. Жидкие экстракты готовятся в соотношении 1:1, 1:2 из несильнодействующего и не ядовитого сырья. Сильнодействующие экстракты нормируют еще по содержанию действующих веществ. Таким образом, жидкие экстракты – более концентрированные вытяжки, нежели настойки.

3. Жидкие экстракты удобно дозировать путем отмеривания пипетками, бюретками, каплями и т.д.

4. В жидких экстрактах, в отличие от густых и сухих, основная масса или полностью весь экстракт не подвергается температурному воздействию, упариванию, нагреванию, в связи с чем все летучие и другие термолabile действующие вещества не подвергаются риску быть удаленными или разложенными.

Однако жидкие экстракты имеют и существенные недостатки:

1. Жидкие экстракты содержат большое количество балластных веществ, что часто приводит к выпадению осадка при некотором улетучивании спирта в процессе хранения.

2. Жидкие экстракты мало транспортабельны, в связи с тем, что сохраняются и перевозятся в стеклянных баллонах. К тому же они требуют герметичной укупорки баллонов во избежание улетучивания спирта.

Методы получения жидких экстрактов.

Для изготовления экстрактов могут быть использованы различные способы: перколяция, реперколяция, противоточная экстракция, циркуляционная экстракция, растворение сухих экстрактов и т.д.

Наиболее старым и единственным до выхода в свет ГФ VIII был метод перколяции. Сущность его состоит в следующем.

Растительный материал, измельченный до оптимальной степени, замачивают экстрагентом и оставляют для набухания на 4 часа. Затем сырье помещают в перколятор и при открытом спускном кране заливают спиртом соответствующей крепости. Как только вытеснится весь воздух, кран перекрывают и слившуюся часть снова заливают в перколятор. Экстрагент наливают до зеркала высотой 5-10 см. Через 24-48 часов настаивания приступают к перколированию. В первый приемник собирают 85% перколята по отношению к объему готового продукта и отставляют в сторону. Затем во второй приемник продолжают перколирование до полного извлечения действующих веществ. На это тратится обычно 5-8 кратный объем экстрагента по отношению к массе сырья. Полученное второе извлечение помещают в перегонный аппарат и отгоняют сначала при 70-80°C при нормальном давлении спирт, а затем при 50-60°C под вакуумом воду до получения густоватого остатка. Этот остаток переносят и растворяют в 85% частях первого перколята. Недостающий объем восполняют экстрагентом до 100 объемных частей.

Прежде отгоняли до 15 частей. Однако такой подход не рационален, так как указанные 15 частей представляют собой водную вытяжку и при смешивании со спиртовой частью возможно образование осадка за счет уменьшения крепости спирта.

Полученный экстракт для очистки от балластных веществ отстаивают 5-6 дней (не менее 2-х дней) при температуре не выше 10°C и фильтруют. Иногда в целях очистки прибавляют адсорбирующие вещества.

Как видно, при получении 100 объемных частей жидкого экстракта основная масса (наиболее концентрированная часть или 85% объема) не подвергается температурному воздействию и только менее концентрированная подвергается упариванию.

А возможно ли вообще приготовление жидкого экстракта без какого-либо температурного воздействия? Да.

В настоящее время разработаны методы так называемой реперколяции, полностью исключая процесс упаривания. Суть этих методов состоит в том, что экстрагент извлекает действующие вещества из сырья, расположенного в нескольких перколяторах, то есть используется многократно. Таким образом, в каждом перколяторе он насыщается действующими веществами и из последнего перколятора вытекает с концентрацией действующих веществ, равной концентрации в сырье.

Во всех методах реперколяции сырье делится на части и последовательно экстрагируются растворителем. Последний все более обогащается действующими веществами.

Методы реперколяции делятся на 2 вида:

- 1) реперколяция с законченным циклом;
- 2) реперколяция с незаконченным циклом.

К первой группе относятся: метод американской фармакопеи, метод А.Босина без выпаривания и метод германской фармакопеи с частичным выпариванием.

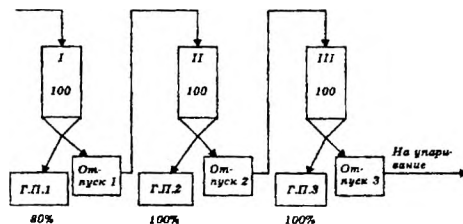


Рис. 3.106. Схема реперколяции с делением сырья на равные части с законченным циклом:

Г.П.1 — первая порция готового продукта, 80%; Г.П.2 — вторая порция готового продукта, 100%; Г.П.3 — третья порция готового продукта, 100%; 1-, 2-, 3-й отпуски — соответственно из 1-, 2- и 3-го перколяторов.

В реперколяции по схеме 3.106 большая часть вытяжки не подвергается упариванию.

С целью максимального извлечения действующих веществ в каждом из перколяторов получают две вытяжки. Первая вытяжка 80% от массы сырья является готовым продуктом, а вторичное извлечение (отпуск 1) истощает сырье до конца.

Отпуском 1 экстрагируют сырье во втором перколяторе. Первые 100% извлечения являются готовым продуктом. Экстрагирование продолжают до полного истощения сырья в перколяторе 2. Эту вытяжку называют отпуском 2.

Отпуск 2 используют для экстрагирования в третьем перколяторе. Первые 100% вытяжки из третьего перколятора являются готовым продуктом. Экстрагирование отпуском 2 продолжается до истощения сырья. Вторичную вытяжку из перколятора 3 называют отпуском 3. Его упаривают до 20 частей.

При этом из 300 частей сырья получают 300 л готового продукта (80 + 100 + 100 + 20), то есть соотношение 1:1.

На рис. 3.105 изображена схема приготовления жидкого экстракта 1:1 способом реперколяции по Босину. (1935), Ленинградский научно-практический фармацевтический институт.

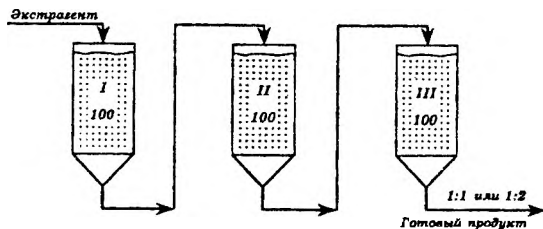


Рис. 3.107. Схема реперколяции по Босину.

Сущность его состоит в том, что растительное сырье в 1 перколяторе экстрагируют и полученную вытяжку используют для экстрагирования сырья во 2 перколяторе, а вытяжку из 2 используют для экстрагирования сырья в 3 перколяторе и т.д.

Равные части сырья помещают в батарею из 3-6 перколяторов. Сырье в первом перколяторе экстрагируют спиртом. Первая часть вы-

тяжки (50-100% от массы сырья в перколяторе) используется для замачивания сырья во втором перколяторе. Оставшаяся вытяжка используется для перколяции второго перколятора. Первые 50-100% вытяжки из второго перколятора идут на замачивание сырья в третьем перколяторе. Оставшимся извлечением проводят перколирование в третьем перколяторе. Таким образом осуществляют перколяцию во всех перколяторах. Объем вытяжки из последнего перколятора должен соответствовать массе сырья во всех перколяторах 1:1 или 1:2.

На рис. 3.108 приведена схема реперколяции по фармакопее США.

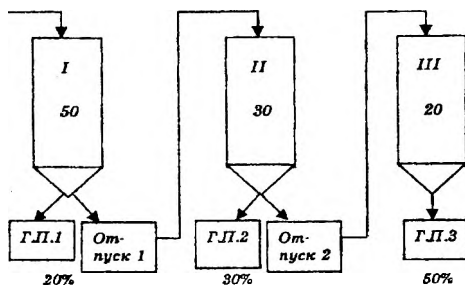


Рис. 3.108. Схема реперколяции с делением сырья на неравные части по фармакопее США:

Г.П.1 — готовый продукт 1, в количестве 20% от массы сырья; Г.П.2 — готовый продукт 2, в количестве 30% от массы сырья; Г.П.3 — готовый продукт 3, в количестве 50% от массы сырья.

Сырье в перколяторы загружают в соотношении 50:30:20, а готовый продукт собирают в обратном соотношении 20:30:50. Такое неравномерное деление сырья позволяет более полно истощить сырье во втором и особенно в третьем перколяторе по сравнению со способами, когда сырье в перколяторы загружают равномерно.

Замачивают 20 ч сырья, загружают в 1 перколятор, заливают сырье спиртом до зеркала. Настаивают и перколируют до получения 20 ч первичной вытяжки. Ее отставляют в сторону как готовый продукт. Перколирование продолжают до получения 5х30 вторичного извлечения.

Первые 30 частей вторичного извлечения используют для замачивания 30 частей сырья, а остальные 4х30 используют для настаивания и перколирования сырья во втором перколяторе.

Первые 30 ч вытяжки из 2 перколятора отставляют в сторону как готовый продукт. Перколирование продолжают до получения 4х20 вторичного извлечения.

Первые 20 ч вторичного извлечения используют для замачивания 20 ч сырья для 3 перколятора. Остальные 3х20 ч используют для настаивания и перколирования сырья в 3 перколяторе.

Из третьего перколятора собирают 50 ч готового продукта. Всего получают $20+30+50 = 100$ ч готового продукта из 100 ч исходного сырья.

Реперколяция по германской фармакопее осуществляется в двух вариантах.

I вариант: аналогично США только другие соотношения сырья – 50: 32,5: 17,5 и вытяжки – 17,5: 32,5: 50, которые также объединяют.

II вариант: 100 частей сырья делят поровну на пять перколяторов:

а) 20 частей сырья в I перколяторе замачивают 7 частями экстрагента, 24 часа настаивают и перколируют до получения 18 частей готового экстракта и 80 частей перколята (идет для II перколятора);

б) из второго перколятора получают 20 частей готового экстракта и 80 частей перколята (в III);

в) подобные операции осуществляют со оставшимися III, IV, V перколяторами;

г) в конце получают 98 частей готового экстракта и 80 частей перколята из пятого перколятора. Стущают под вакуумом до 2-х частей и объединяют.

Здесь соединяются реперколяция и частичное выпаривание.

К методам реперколяции с незаконченным циклом относится метод Н.А.Чулкова (1943). Используют 4-5 перколяторов.

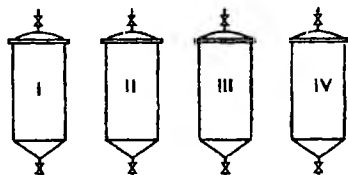


Рис. 3.109. Батарея перколяторов.

I ч сырья замачивают 4 часа одной частью экстрагента, загружают в первый перколятор и заливают 2 ч экстрагента до зеркала. Оставляют до следующего дня.

Через 24 часа сливают 1 часть вытяжки и ею замачивают свежую порцию сырья, которую загружают во второй перкулятор. С перколятора I получают еще 2 ч вытяжки, которые заливают во второй перкулятор. Зеркало в 1 перколяторе поддерживают 3 ч чистого экстрагента.

На следующий день сливают по однократной вытяжки из перколяторов 1 и 2. Вытяжкой из перколятора 2 замачивают свежее сырье и загружают в перколятор 3. В перколяторе 1 заливают 3-х кратное количество спирта, а сливают 2-х кратное. Вытяжки из перколятора заливают в перколятор 2 и сливают двухкратное количество. Этот объем заливают в перколятор 3 и оставляют до следующего дня.

Аналогично получают вытяжки и переливают их на 4 день. Зеркало в 1 перколяторе поддерживают 3-я частями чистого экстрагента.

С пятого дня начинают получать готовый продукт.

Открывают краны всех 4 перколяторов и сливают по 1 части вытяжки. Вытяжка из 4-го перколятора является готовым продуктом.

1 ч извлечения из 1-го перколятора переливают во 2-ой. 1 ч извлечения со 2-го перколятора переливают в 3-ий. 1 ч извлечения из 3-его перколятора переливают в четвертый. Из четвертого перколятора сливают однократное количество вытяжки и замачивают свежую порцию сырья.

В первом перколяторе сырье истощено. Из него сливают всю вытяжку. Спирт рекуперировать из отработанного сырья. Первый перколятор разгружают. В него помещают свежую замоченную порцию сырья.

Вытяжку из первого перколятора доводят спиртом до трех частей и последовательно пропускают через перколятор 2, 3 и 4.

С четвертого перколятора сливают только двухкратное количество вытяжки. Ее заливают в первый перколятор со свежзамоченным сырьем. Меняют номера перколяторов: 2 на 1; 3 на 2; 4 на 3 и 1 на 4.

Все последующие дни экстрагирование проводят по 5-му дню при 4 перколяторах. При коэффициентах поглощения спирта сырьем $K > 1$ требуется 4-5 кратное количество спирта для каждого перколятора по отношению к сырью.

Для обеспечения высокой рентабельности целесообразно вести процесс максимально продолжительное время. При наличии сырья процесс может осуществляться во времени неограниченно долго.

Получение жидких экстрактов путем растворения сухих экстрактов. Применяется в единичных случаях (экстракт крушины). Полученному раствору дают отстояться при температуре 8°C .

Качество жидких экстрактов регламентируется следующими показателями. Они должны обладать вкусом и запахом, характерными для исходного сырья. В жидких экстрактах, как и в настойках, определяют содержание спирта или плотность, тяжелые металлы, сухой остаток и содержание действующих веществ.

Хранят жидкие экстракты в хорошо закупоренных сосудах (1-2 года), в защищенном от света месте при температуре 12°C – 15°C.

Всего жидких экстрактов выпускается промышленностью около 20, например, экстракт плодов боярышника 1:1 на 70° спирте (*Extractum Crataegi fluidum*), экстракт коры крушины 1:1 на 70° спирте (*Extractum Frangulae fluidum*), экстракт травы водяного перца 1:1 на 70° спирте (*Extractum Polygonii hydropiperis*), экстракт коры калины 1:1 на 50° спирте (*Extractum Viburni fluidum*).

Масляные экстракты

Масляные экстракты, или настойные медицинские масла представляют собой масляные вытяжки из лекарственного растительного сырья. Они широко применялись в прошлом. Для их получения использовали алкалоидное сырье – белену, красавку, дурман, болиголов; эфиромасличное сырье – полынь, ромашку, донник, тополевые почки и др. В качестве экстрагента использовали оливковое или кунжутное масло. Настойные масла получали настаиванием измельченного сырья, иногда предварительно смоченного спиртом или смесью спирта с аммиаком для лучшего экстрагирования действующих веществ, при повышенной температуре 60-70°C и более. Собственно говоря, получали масляные экстракты из растительного сырья.

Наиболее широкое применение из масляных экстрактов получило беленное масло – *Oleum Hyoscyami* или *Extractum Hyoscyami oleosum*.

Состав для получения препарата следующий:

Листьев белены, крупно измельченных,	
с содержанием алкалоидов не менее 0,5%	100 ч;
Смеси спирта 95° (75 частей) и	
10% раствора аммиака (3 части)	достаточное количество;
Натрия сульфата безводного	50 ч;
Масла подсолнечного	1000 ч.

До выхода в свет ГФ VII беленное масло готовили без добавления аммиака, и поэтому оно содержало лишь следы алкалоидов. В последующих фармакопеях были учтены рекомендации Дитериха о том, что аммиак увеличивает выход алкалоидов в экстракт. Действительно, в растении алкалоиды тропанового ряда в основном находятся в виде солей. Известно, что соли алкалоидов хорошо растворимы в воде и плохо в маслах. Прибавление аммиака переводит соли алкалоидов в основания, которые хорошо растворимы в жирных маслах.

Получение беленного масла

1 метод. В эмалированном котле с плотно закрывающейся крышкой замачивают крупно измельченное сырье смесью спирта и аммиака в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем массу переносят в котел с паровой рубашкой без крышки и заливают подсолнечным маслом. В котел прибавляют безводный сульфат натрия и смесь нагревают при температуре 50-60° С до полного улетучивания спирта и аммиака. Воду связывает сульфат натрия. При удалении спирта основания алкалоидов переходят в жирное масло.

При выпаривании необходимо следить за температурой. Длительное воздействие повышенной температуры разлагает тропановые алкалоиды.

Конец выпаривания определяют так. Если воды и спирта нет, то листья при растирании между пальцами начинают хрустеть.

Затем вытяжку сливают, остаток сырья отжимают под прессом, отжим прибавляют к вытяжке и отстаивают в течение двух суток, затем процеживают через двойной слой марли в стеклянные баллоны.

Слабым местом данного метода является длительное нагревание смеси в варочном котле (12 часов).

2 метод. Его сущность состоит в том, что в начале из листьев белены экстрагируют алкалоиды в виде оснований 70° спиртом, содержащим 1% официального аммиака. Для этого применяют батарею перколяторов или диффузоров и получают продукт – вытяжку, которая называется жидким экстрактом. Особенность жидких экстрактов состоит в том, что они готовятся 1:1, то есть, в 1мл жидкого экстракта содержится столько алкалоидов, сколько в 1 г листьев.

Жидкий экстракт смешивают в вакуум – аппарате с равным количеством подсолнечного масла. Производят отгонку экстрагента сначала при обыкновенном давлении, а затем при вакууме. Полученный масляный концентрат смешивают с остальным маслом, отстаивают 4 –5 дней, фильтруют. Отогнанный спирт с аммиаком используют для экстрагирования свежего сырья.

3 метод разработан М.Г. Тарасовой в 1959 году. Алкалоиды извлекают хлороформной водой методом перколяции. Экстракт пропускают через катионит «эспагит». Далее основания алкалоидов вымывают 50% спиртом с аммиаком. Спирт отгоняют, и остаток высушивают. Получают сумму алкалоидов. Порошок суммы алкалоидов растворяют в небольшом количестве масла, фильтруют и разбавляют подсолнечным маслом до содержания алкалоидов 0,00277% или сумму алкалоидов растворяют в спирте, смешивают с небольшим количеством масла, спирт отгоняют и остаток доводят маслом до нужного объема.

Беленное масло представляет собой маслянистую жидкость зеленого или буро – зеленого цвета, своеобразного запаха. Применяется в линиментах как болеутоляющее средство при ревматизме, невралгиях и т. д.

Дурманное масло – *Oleum Stramonii*

Масляный экстракт дурмана – *Extractum Stramonii oleosum*

Получается дурманное масло аналогично беленному, с той лишь разницей, что сырья берут в 5 раз меньше, так как дурман содержит в 5 раз больше алкалоидов.

Зверобойное масло – *Oleum Hyperici*

Масляный экстракт зверобоя – *Extractum Hyperici oleosum*

Получают масляный экстракт зверобоя из травы зверобоя. Предложен проф. А.Б. Селиским для лечения трофических язв голени.

Получение: Измельченную траву зверобоя заливают десятикратным количеством подсолнечного или минерального масла и настаивают в течение 3 часов при температуре 100°С (водяная баня). Вытяжку сливают, остаток отжимают под прессом, отжим прибавляют к вытяжке. Извлечение фильтруют. Главным действующим веществом масла является гиперидин.

Зверобойное масло в начале XX века готовилось на кунжутном масле в отношении 4 : 24, причем, трава предварительно замачивалась 3 частями спирта. Применялось для лечения ран и втираний.

Облепиховое масло – *Oleum Hippophaeae*

Плоды облепихи (ягоды, ложные костянки) измельчают в дробилке. Сок удаляют центрифугированием. Сок отстаивают и после пастеризации используют как самостоятельный продукт.

Измельченные ягоды облепихи (жом) и осадок сока высушивают.

Экстракция действующих веществ, витаминов, жирных масел проводится методом реперколяции в батарее из 16 перколяторов подогретым до 65°С подсолнечным маслом под давлением 0,7 атм. В каждом перколяторе настаивают 1,5 часа.

Масло должно содержать 0,13-0,18% каротина и каротиноидов, 0,11% и более витамина Е и иметь кислотность 14,5%. Содержит 70% облепихового и 30% подсолнечного масла.

Остаток сырья используют в животноводстве.

Получение облепихового масла методом Л.О. Шнайдемана. Ягоды облепихи перебирают, отбирают гнилые, мороженые и примеси. На конвейере ягоды бланшируют паром. Далее ягоды измельчают на дробилке и отжимают сок вальцевым прессом. Жом подают на сито – трясушку. В сепараторе сок отстаивают, выделяется облепиховое масло, и их разде-

ляют. Сок фасуют, предварительно пропустив через анионит ЭДЭ-10П. Масло также фасуют. Жом сушат. Экстрагируют жом хлористым метиленом при температуре 40⁰С в аппарате типа Сокслета. Извлечение упаривают под вакуумом (отгоняют хлористый метилен и остатки воды) и фасуют. Содержит 100% облепихового масла.

Применяют при лучевой терапии рака пищевода, лечении ожогов, пролежней, лучевых поражений кожи, в гинекологической практике.

Масло шиповника – *Oleum Rosae*

Семена плодов шиповника измельчают и экстрагируют хлористым метиленом или дихлорэтаном в аппарате типа Сокслета. Отгоняют экстрагент. Возможно экстрагирование сжиженными газами, в частности, хладоном 12.

Препарат содержит ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, каротиноиды не менее 0,5 г/л, витамина Е не менее 0,4 г/л.

Применяют внутрь и наружно для лечения язвенных колитов, дерматозов, пролежней, трофических язв, трещин сосков у кормящих женщин.

Каротолин – *Carotolinum* представляет собой масляный экстракт шиповника. Из плодов шиповника вначале экстрагируют водой витамин С, затем витамин Р. Оставшийся жом мякоти плодов высушивают и экстрагируют подсолнечным маслом или хлористым метиленом или сжиженными газами. Экстрагент удаляют. Кислотное число не более 3,5. Содержание каротиноидов более 1,2 г/л.

Стимулирует процессы эпителизации кожи и слизистых оболочек. Применяется для лечения трофических язв, экзем, пролежней и т.п.

ГУСТЫЕ И СУХИЕ ЭКСТРАКТЫ

Производство густых и сухих экстрактов проходит следующие стадии:

1. Получение вытяжки.
2. Очистка вытяжки от балластных веществ.
3. Сгущение или концентрирование вытяжки путем выпаривания и сушки.
4. Доведение экстракта до соответствующих норм.

Методы получения вытяжки

1. Дробная мацерация (бисмацерация). Исходя из закона Шюкарева-Фика, потери на диффузию будут меньшими, если использовать для экстракции растворитель по частям. Поэтому экстрагент расходуют по частям, и мацерация называется дробной. Чаще делят экстрагент на 2 части. Тогда мацерация называется бисмацерацией.

Проводится бисмацерация так: измельченное сырье заливают 4-6 кратным объемом экстрагента и настаивают 6-48 часов. Затем вытяжку сливают, заливают 3-4 кратным объемом уже вторично и настаивают 4-12 часов. Затем вытяжки объединяют и отжимают сырье. Отжатую вытяжку прибавляют к первоначально слитой.

Иногда в воду, которая чаще всего используется как экстрагент, прибавляют в качестве антисептика 0,5% хлороформа.

2. Перколяция. Проводится аналогично методу получения настоев или жидких экстрактов. Во втором случае вытяжку не делят на первичную и вторичную. Важно только, чтобы процесс был по возможности проведен наименьшим объемом экстрагента.

3. Реперколяция. Этот метод описан при изложении технологии жидких экстрактов. Следует отметить, что при реперколяции получают более концентрированные вытяжки, что важно с экономической точки зрения. Уменьшаются энергетические затраты на производство. При изготовлении густых и сухих экстрактов применяется чаще всего так называемая быстро текущая реперколяция.

На рис. 3.110 приведена схема пяти перколяторов, коммуницированных между собой.

Сущность быстро текущей реперколяции состоит в том, что экстрагент с определенной скоростью движется непрерывно во всех перколяторах. Причем скорость экстрагирования выбирается такой, чтобы при

получении вытяжки из последнего перколятора в первом полностью истощилось сырье.

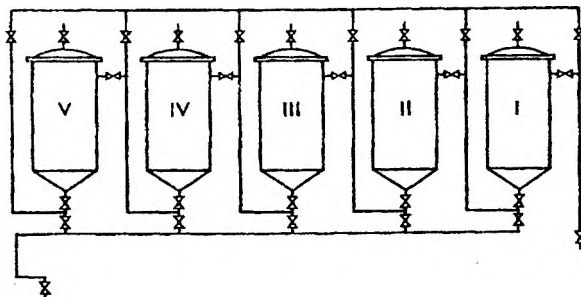


Рис. 3.110. Схема осуществления быстротекущей реперколяции. Существует подача экстрагента в перколяторы снизу, что более целесообразно, и сверху.

4. Циркуляция.

Весьма экономичный и быстрый метод, но требует применения аппаратов типа Сокслета (рис. 3.111).

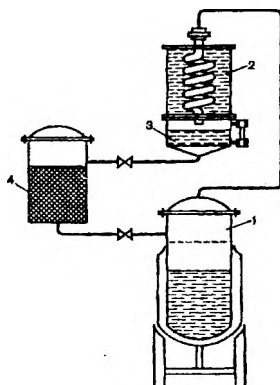


Рис. 3.111. Устройство циркуляционного аппарата Сокслета. 1 - куб; 2 - конденсатор; 3 - сборник; 4 - экстрактор.

Принцип циркуляции состоит в следующем. Сырье истощается в экстракторе. Извлечение поступает в перегонный аппарат и экстрагент

отгоняется. Сконденсированный в холодильнике, он стекает вновь в экстрактор и снова экстрагирует действующие вещества. После того, как в экстракторе соберется полно жидкости, она переливается с помощью сифона в испаритель и вновь отгоняется. Таким образом, проходит кругооборот экстрагента. Поэтому данный метод и носит название циркуляция. С помощью метода циркуляции получают густой экстракт мужского папоротника. Экстрагентом является эфир. Таким образом, густой экстракт мужского папоротника можно назвать эфирным экстрактом.

В циркуляционной установке можно заменить экстрактор на перколятор. Такая установка называется циркуляционно-перколяционной.

5. Противоточное, непрерывное экстрагирование с перемещением экстрагента и сырья. Сущность этого метода состоит в том, что экстрагент и сырье движутся в процессе экстракции навстречу друг другу. Этот метод обладает следующими преимуществами:

1. Высокая скорость экстракции.
2. Возможность автоматизации процесса.
3. Меньший расход экстрагента.

Для данного метода экстракции применяется ряд аппаратов. Рассмотрим некоторые из них.

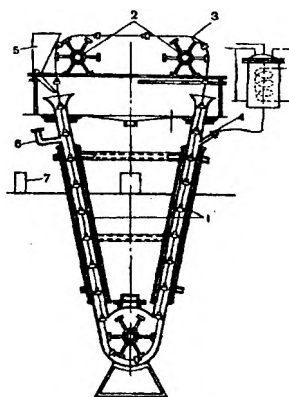


Рис. 3.112. Устройство дискового экстрактора.

1 - две трубы; 2 - вращающиеся звездочки; 3 - трос с перфорированными дисками; 4 - патрубок для ввода экстрагента; 5 - бункер; 6 - патрубок для вывода готового продукта; 7 - сборник.

Конструкция дискового диффузионного экстрактора предложена сотрудниками ВНИХФИ А.Г.Натрадзе и М.Л.Рязанцевой. Применяется

этот аппарат для извлечения сантонина из цитварной полыни и кофеина из чайного листа и т.п.

Аппарат (рис. 3.112) представляет собой V-образную трубу, диаметром 105 мм, длиной 3,7 м, соединенную внизу камерой под углом 30°. В углах образовавшегося треугольника имеются звездочки. Через трубы по звездочкам, как направляющим, движется трос с дисками. Трос приводится в движение через одну из звездочек при помощи электродвигателя и системы передач.

В верхней части аппарата имеется корыто. С правой стороны через патрубок в аппарат из сборника поступает экстрагент. С левой стороны имеется питатель сырья. Питатель равномерно подает сырье в левую часть трубы. Таким образом, экстрагент и сырье движутся навстречу. Концентрированная вытяжка вытекает из патрубка слева, а истощенное сырье смывается струей воды справа. За 1 час извлекается 97 % действующих веществ.

Пружинно-лопастной экстрактор предложен сотрудниками ЛХФИ Г.А. Моциевским и П.Т. Родионовым.

Применяется для извлечения действующих веществ из солодкового корня, валерианового корня и корневища, травы горичвета, полыни и т.д.



Рис. 3.113. Устройство экстрактора пружинно-лопастного.

1 – корпус; 2 – секции; 3 – барабан; 4 – пружинные лопасти; 5 – камера для обогрева; 6 – камера для сбора извлечения; 7 – бункер для ввода сырья; 8 – дозатор.

Конструкция пружинно-лопастного экстрактора (рис. 313) такова. Верхняя часть корпуса имеет 15 сферических поверхностей. Они называются секциями. По центрам секций на подшипниках укреплено 15 валов. На валах имеются барабаны с пружинными лопастями. Валы через систему шестеренок вращаются вокруг своей оси.

Экстрагент подается слева, а сырье через дозатор справа. Сырье, поступая в секцию при помощи лопастей, медленно погружается в жидкость, постепенно передается дальше и прижимается к стенке, где отжимается, и поступает в следующую секцию.

Процесс экстрагирования в пружинно-лопастном экстракторе проводится в течение 1,5-2 часов. При необходимости экстрагент может подогреваться с помощью нагревателя.

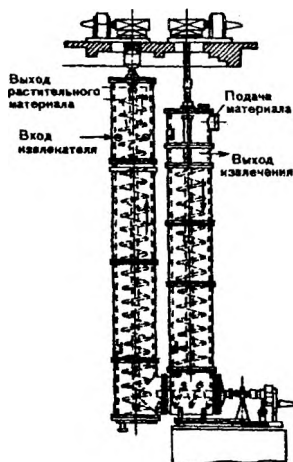


Рис. 3.114. Устройство шнекового экстрактора.

Шнековый экстрактор (рис.3.114) представляет собой два вертикальных шнека, соединенных внизу третьим горизонтальным шнеком. При вращении шнеков осуществляется непрерывная подача сырья, навстречу которому движется экстрагент.

Очистка вытяжек от балластных веществ.

В вытяжку вместе с действующими веществами переходят и балластные, причем, номенклатура балластных веществ зависит от природы экстрагента. Вода извлекает следующие основные балластные вещества: белки, слизи, пектины. Спирт извлекает смолы, жиры, масла, хлорофилл, пигменты. В зависимости от экстрагента, а соответственно, и характера балластных веществ, применяют различные методы очистки.

Для водных извлечений:

1. Кипячение. Балластные вещества свертываются и выпадают в осадок. Применяют этот метод, если действующие вещества термостабильны. Выпавший осадок отфильтровывают.

2. Осаждение балластных веществ спиртом. Вытяжку упаривают до половинного объема, то есть, из 2 частей растительного материала получают 1 часть концентрированной вытяжки, приливают двойной объ-

ем 95° спирта и оставляют смесь на несколько дней при температуре 8-12°С. Жидкость сливают с осадка. Раствор фильтруют, и из фильтрата отгоняют спирт.

Для спиртовых извлечений удаление балластных веществ проводят путем замены растворителя, причем действующие вещества должны растворяться во втором растворителе хорошо, балластные вещества не должны растворяться. Например. Спиртовое извлечение упаривают, то есть отгоняют спирт, затем к остатку прибавляют воду. Смолы и жиры вместе с другими гидрофобными веществами как нерастворимые в воде выпадают в осадок. Жидкость фильтруют после отстаивания.

Независимо от вида экстрагента для вытяжек применяется и общий метод очистки с помощью адсорбции. В качестве адсорбента применяют каолин (глину), тальк др.

Стушение и концентрирование вытяжки путем выпаривания и сушки производят в вакуум-выпарительных аппаратах и сушилках.

Полученный готовый экстракт доводят до содержания действующих веществ по ГФ.

Доведение экстракта до соответствующих норм. Фармакопея XI издания требует наличия строго определенного количества действующих веществ в экстрактах. Доведение до соответствующих норм проводится путем смешивания экстрактов с каким-либо индифферентным веществом или с одноименным менее концентрированным экстрактом.

Для разбавления густых и сухих экстрактов применяют молочный сахар, глюкозу, декстрин, свекловичный сахар, патоку, фруктозу, маннит, сорбит и другие вещества. Для разбавления сухих экстрактов применяют молочный сахар, аэросил или декстрин, так как они не являются гигроскопичными.

Экстракты должны обладать вкусом и запахом, характерным для исходного сырья. Хранят в хорошо закупоренных склянках в защищенном от света месте, густые и жидкие при температуре 8-12°С.

Государственная фармакопея разрешает приготовление растворов густых экстрактов – *Extractum solutum* для использования в течение 15 дней. Густой экстракт разводится равным по массе количеством жидкости следующего состава: 60 % воды, 10 % спирта, 30 % глицерина. Эти растворы применяют в двойном количестве по отношению к густым экстрактам.

Особенности изготовления некоторых экстрактов.

Экстракт красавки (белладонны) густой – *Extractum Belladonnae spissum*

Состав: листьев красавки мелко изрезанных и спирта 20° достаточное количество.

Свойства: Препарат представляет густую массу бурого цвета, своеобразного запаха. Гигроскопичен. При разбавлении водой 1:10 образуется мутноватый раствор.

Исходное сырье содержит алкалоиды атропин, гиосциамин, скополамин. Они хорошо растворяются в воде и спирте. Поэтому, в различных фармакопеех мира в качестве экстрагента используют одни спирт, другие воду.

ГФ VIII рекомендовала использовать как экстрагент хлороформную воду 1:200. ГФ IX требовала использования 70° спирта, а ГФ X – 20° спирта.

При использовании 70° спирта получают более очищенные от балластных веществ препараты, однако потери спирта несколько большие, чем при экстрагировании водой.

Измельченные листья экстрагируют 20° спиртом методом перколяции или быстротекущей реперколяции. Выгоднее реперколяция – получают более концентрированные вытяжки.

Полученную вытяжку упаривают, и, если необходимо, смешивают с крахмальной патокой до содержания алкалоидов 1,4 – 1,6 %.

Хранят с предосторожностью. Список Б.

Высшая разовая доза 0,05 г, высшая суточная – 0,15 г.

Применяется как болеутоляющее и спазмолитическое средство.

Экстракт красавки (белладонны) сухой 1:2 –

Extractum Belladonnae siccum 1:2

Состав: аналогичен густому.

Свойства: порошок бурого или светло-бурого цвета, слабого запаха. При растворении в воде 1:10 образуется мутноватый раствор.

Метод получения аналогичен густому экстракту. Разница состоит в том, что процесс упаривания ведут до получения густого остатка. После анализа смешивают с наполнителем декстрином и экстракт высушивают в вакуум сушильном шкафу. Экстракт измельчают, просеивают и вновь анализируют. Сухой экстракт красавки изготавливают 1:2 из-за сильной гигроскопичности. При изготовлении лекарственных форм сухой экстракт красавки применяют в двойном количестве по отношению к густому экстракту.

Показания к применению аналогичны густому экстракту.

Высшая разовая доза 0,1 г, высшая суточная – 0,3 г.

Экстракт чилибухи сухой – *Extractum Strychni siccum*

Экстракт рвотного ореха сухой – *Extractum Nucis Vomicae siccum*

Состав: семян чилибухи, крупно измельченного порошка 100 ч,
спирта 70° достаточное количество,
петролейного эфира 35 ч.

Свойства: Порошок светло-бурого цвета, без запаха, водный раствор его 1:10 кислой реакции, мутный, при нагревании раствор просветляется, но при охлаждении вновь мутнеет.

Семена чилибухи содержат алкалоиды, главные – стрихнин и бруцин. Действующие вещества из измельченных семян чилибухи экстрагируют 70° спиртом методом перколяции. Полученную вытяжку фильтруют. Под вакуумом отгоняют спирт до получения 20 частей водного остатка. При получении первичной вытяжки 70° спирт вместе с действующими веществами экстрагирует жиры. Поэтому с помощью петролейного эфира проводят очистку от жирных веществ, то есть, проводят обезжиривание. Для этого к 20 частям упаренной вытяжки прибавляют 15 ч воды, 20 ч петролейного эфира и взбалтывают в течение 1 часа. Жидкость отстаивают 12 часов и после полного разделения эфир сливают. Эту операцию повторяют еще раз, используя также 15 ч эфира. Обезжиривание в Англии и Индии проводят с помощью парафина. Затрачивается меньше времени и метод более безопасен в пожарном отношении. К упаренной в 4 раза вытяжке прибавляют расплавленный парафин, перемешивают смесь и охлаждают. После того, как парафин застынет, в нем делают отверстие и водный остаток сливают. Далее взвесь парафина отфильтровывают. Вытяжка фильтруется плохо. Надо фильтровать дважды.

Очищенную от жиров вытяжку анализируют на действующие вещества и сухой остаток и прибавляют наполнитель. Смесь высушивают в вакуум-вальцовой сушилке. Содержание алкалоидов должно быть равным 15,75-16,25 %. Содержание влаги должно быть не более 3 %.

Хранят экстракт чилибухи под замком. Список А.

Высшая разовая доза 0,01 г; высшая суточная – 0,03 г.

Применяют как тонизирующее средство при общем понижении процессов обмена, быстрой утомляемости, ослаблении сердечной деятельности и т.д.

Из экстракта готовят настойку чилибухи из расчета 16 г экстракта в 1 л 70° спирта.

Экстракт трилистника водяного густой – *Extractum Menyanthidis spissum*,

Экстракт трифоли густой – *Extractum Trifolii fibrini spissum*

Состав: листьев трилистника водяного и

воды кипящей достаточное количество

Свойства: Препарат темно-бурого цвета, слабого своеобразного запаха и очень горького вкуса. Растворим в воде, образуя мутноватый раствор.

Листья трилистника содержат горькие гликозиды. Они недостаточно изучены. Главным является гликозид мениантин, который при гидролизе распадается на мениантол и глюкозу.

Получение. 1 часть измельченных листьев трилистника заливают 5-ти кратным количеством кипящей воды и настаивают в течение 6 часов при постоянном перемешивании. Настаивание сырья кипящей водой называется дигестия.

Вытяжку сливают, листья отжимают и вновь проводят дигестию 3 частями кипящей воды в течение 3 часов. Вытяжку сливают и сырье отжимают. Собранные вместе вытяжки очищают от балластных веществ кипячением в течение получаса с прибавлением 2 % каолина.

Затем вытяжку отстаивают в прохладном месте в течение 2 суток и после фильтрации под вакуумом упаривают до состояния густого экстракта.

Дигестию, или горячее настаивание, проводят для того, чтобы разрушить, инактивировать ферменты, разлагающие гликозиды на составные части.

Применяется экстракт как горечь и также как конституэнс в пиолях.

Экстракт мужского папоротника густой – *Extractum Filicis maris spissum*

Состав: корневища мужского папоротника, крупного порошка и эфира достаточное количество.

Свойства: густая малоподвижная масса зеленого или бурозеленого цвета, своеобразного запаха, неприятного царапающего вкуса. Не растворима в воде, хорошо растворима в эфире и спирте.

Корневища мужского папоротника содержат сумму веществ, которой дано название "сырой филицин". Он обладает противоглистным действием. Главные действующие вещества – филиксановая кислота и фильмарон, производное этой кислоты.

Действующие вещества экстрагируют в аппарате типа Соклета эфиром до полного истощения. По данным Л.С. Майофиса, в качестве экстрагента можно использовать дихлорэтан и четыреххлористый углерод, которые в отличие от эфира не огнеопасны.

Эфирную вытяжку упаривают под вакуумом до полного удаления эфира. Стандартизируют по содержанию филицина, которого в препарате

должно быть 25-29%. Если филицина больше, то разбавляют экстрактом с меньшим содержанием или парафиновым маслом.

Правильно приготовленный экстракт не должен иметь запаха эфира.

Сохраняют с предосторожностью. Список Б.

Высшая разовая доза 8,0 г (однократно).

Применяется для удаления глистов, преимущественно – ленточных. Побуревший экстракт не пригоден к применению. Перед отпуском препарат должен быть перемешан, так как филицин осаждается при хранении.

8. Экстракт солодкового корня густой – *Extractum Glycyrrhizae spissum*

Экстракт лакричного корня густой *Extractum Liquiritiae spissum*

Состав: солодкового корня мелко изрезанного и раствора аммиака 0,25 % – достаточное количество.

Свойства: густая масса бурого цвета, слабого своеобразного запаха и приторно сладкого вкуса, с водой дает коллоидный раствор, сильно пенящийся при взбалтывании.

Солодковый корень содержит глюкозидоподобное вещество – глицирризин, калиевую, кальциевую, аммониевую соли глицирризиновой кислоты. Аммиак, который содержится в экстрагенте, способствует лучшему растворению глицирризина, а также облегчает фильтрацию раствора, кроме того, свободная глицирризиновая кислота образует с аммиаком соль, растворимую в воде, которая препятствует образованию слизи.

Получение. Первичную вытяжку получают методом бисмацерации. Сначала настаивают сырье с 5-ти кратным количеством экстрагента в течение 48 часов. Затем ее сливают и еще на сутки заливают 3-х кратным количеством экстрагента. Вытяжки соединяют вместе, сырье отжимают и прибавляют отжим к извлечению.

Балластные вещества осаждают кипячением вытяжки в течение 3-х часов или барботированием пара с последующим прибавлением 5 % каолина по отношению к массе сырья.

Очищенную вытяжку упаривают до получения густого остатка. Содержание глицирризиновой кислоты должно составлять не менее 14 %.

На крупных многотоннажных предприятиях бисмацерация как метод извлечения заменяется противоточной экстракцией предварительного нагретым экстрагентом. Нагрев производится в специальных нагревателях перед каждым из перколяторов или диффузоров.

Применяется экстракт в качестве отхаркивающего средства и как конститuent при изготовлении пилюль.

9. Экстракт солодкового корня сухой – *Extractum Glycyrrhizae siccum*

Экстракт лакричного корня сухой – *Extractum Liquiritiae siccum*

Состав аналогичен густому экстракту.

Свойства: Сухой мелкий порошок буровато-желтого цвета, слабого своеобразного запаха, приторно сладкого вкуса. При растворении в воде образует коллоидные растворы, сильно пенящиеся при взбалтывании.

Получение аналогично густому экстракту. Далее густой экстракт высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50-60°C. Сухую массу превращают в порошок и стандартизируют. Содержание глицирризиновой кислоты должно быть не менее 17 %. Применяется аналогично густому экстракту. Из сухого экстракта лакричного корня готовят сироп и лакричный эликсир.

Экстракт одуванчика густой – *Extractum Taraxaci spissum*

Состав: корня и травы одуванчика мелко изрезанных 100 ч и воды хлороформной 1:200 достаточное количество.

Первичную вытяжку готовят любым из способов. Например, при мацерации сырье настаивают 1:5 с хлороформной водой сначала 48 часов и затем повторно настаивают 1:3 в течение 12 часов. Очищают вытяжку прибавлением 3-5 % каолина, кипятят в течение 30 мин., отстаивают в прохладном месте 48 часов, фильтруют и выпаривают под вакуумом до получения густого экстракта. Выход экстракта — 25 %.

Применяется как горечь, а также как конституэнс в пилюлях.

Экстракт полыни густой- *Extractum Absinthii spissum*

Состав: травы полыни горькой мелко изрезанной, воды хлороформной 1:200 и спирта 95° достаточное количество.

Первичную вытяжку получают перколяционным способом. Затем воду отгоняют под вакуумом до остатка равного по массе исходному сырью. Очищают прибавлением равного количества спирта. Содержит горечи.

Применяется как горечь и как конституэнс.

Экстракт крушины сухой – *Extractum Frangulae siccum*

Состав: коры крушины, средне крупного порошка и спирта 70° достаточное количество.

Вытяжку получают методом перколяции, упаривают под вакуумом до густого остатка и высушивают в вакуум-сушильном шкафу. Остаток порошокуют. Содержание антраценпроизводных не менее 6 %.

Применяют как слабительное средство, изготавливают также жидкий экстракт.

Экстракт ревеня сухой – *Extractum Rhei siccum*

Состав: корня ревеня, крупного порошка,
смеси из спирта 36 ч и воды 64 ч достаточное количество.

Первичную вытяжку готовят методом перколяции (30° спирт). Отгоняют из вытяжки спирт, далее сгущают под вакуумом водный остаток и высушивают в вакуум – сушильном шкафу. Сухой экстракт порошокуют. Содержит 3 % производных антрацена (оксиметилантрахинонов). Используется как слабительное средство, готовят сироп.

Экстракт валерианы густой – *Extractum Valerianae spissum*

Состав: корневищ с корнями валерианы крупного порошка и спирта 40° достаточное количество.

Первичную вытяжку получают методом перколяции. Полученное извлечение выпаривают. Применяется как конституэнс в пилюлях.

Экстракты-концентраты.

Экстракты–концентраты представляют собой стандартизованные экстракты, с содержанием действующих веществ, приведенных к единице массы сырья. Концентраты бывают жидкие и сухие.

Жидкие концентраты готовятся в соотношении 1:2, то есть из одной массовой части сырья получают две объемные части препарата. Сухие экстракты – концентраты готовят в соотношении 1:1, то есть одна массовая часть сырья соответствует одной массовой части препарата по содержанию действующих веществ. Редко сухие экстракты – концентраты готовят в соотношении 1:2.

Известно, что изготовление настоев и отваров в аптеке из сырья занимает значительное количество времени (около 2 часов). Проблема ускорения отпуска водных извлечений требовала создания таких экстрактов, которые после простого растворения в воде давали бы возможность получить готовое водное извлечение. Это безусловно повысило бы производительность труда и сократило время приготовления лекарства и ускорило отпуск лекарства больному. Вот такими экстрактами и являются стандартизованные экстракты – концентраты. Итак, единственное назначение концентратов состоит в том, что из них готовят в аптеке водные извлечения.

Концентраты по качественному и количественному содержанию действующих веществ должны быть наиболее близки к водным извлечениям. Поэтому в качестве экстрагента используют воду или водно-спиртовые смеси, причем, крепость спирта должна быть возможно более низкой (порядка 20-30 °).

Изготовление жидких экстрактов.

Жидкие концентраты представляют собой типичные жидкие экстракты, с той лишь разницей, что готовятся в соотношении не 1:1, а 1:2.

Первым отечественным жидким концентратом был концентрированный настой рвотного корня – *Infusum Ipecacuanhae concentratum*. Затем он был заменен более совершенным сухим концентратом.

Примерами жидких экстрактов-концентратов могут быть:

Концентрат термопсиса – *Extactum Thermopsideis fluidum standartisatum* 1:2,

Концентрат горицвета – *Extactum Adonidis fluidum standartisatum* 1:2,

Концентрат валерианы – *Extactum Valerianae fluidum standartisatum* 1:2,

Концентрат алтейного корня – *Extactum Althaeal fluidum standartisatum* 1:2.

В настоящее время жидкие экстракты-концентраты получают в батарее из трех перколяторов по разработанному в ЦАНИИ методу.

Схема производства жидкого экстракта-концентрата горицвета представлена на рис. 3.115.

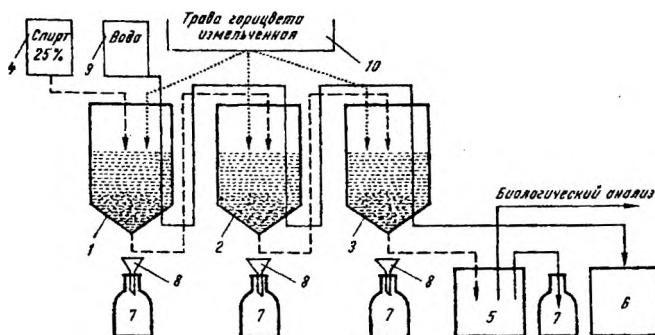


Рис. 3.115. Схема производства жидкого концентрата горицвета.

1,2,3 – перколяторы; 4 – спирт; 5,6 – отстойники; 7 – стеклянные баллоны; 8 – воронка; 9 – вода, поступающая в отстойник; 10 – сырье горицвета.

I день: По одной части сырья помещают в три перколятора. В первый заливают экстрагент до зеркала, оставляют на 2 часа. Извлечение из первого перколятора переносят во второй. В первый заливают чистый экстрагент. Через 2 часа извлечение из второго перколятора заливают в третий, из первого во второй. В первый перколятор заливают чистый экстрагент и оставляют до следующего дня.

II день: Из третьего перколятора сливают 2-х кратный объем по отношению к 1 части сырья готового продукта. Извлечение из второго

перколятора переливают в третий. Извлечение из первого перколятора переливают во второй и настаивают 2 часа. Из третьего перколятора получают 2-х кратный объем по отношению к 1 части сырья готового продукта. Извлечение из второго перколятора переливают в третий. Через 2 часа из третьего перколятора снова сливают последний 2-х кратный объем по отношению к 1 части сырья в перколяторе извлечения. Все извлечения соединяют вместе.

Изготовление сухих концентратов.

Сухие концентраты готовят в соотношении 1:1. Значит, содержание действующих веществ в исходном сырье равно содержанию в концентрате. Поэтому, для того чтобы приготовить водную вытяжку, например, настоек, достаточно растворить в воде количество концентрата, равное прописанному количеству сырья.

Сухие концентраты в зарубежной литературе называются абстрактами. Причем, абстракты могут готовиться и в соотношении 1:2. Кстати у нас раньше выпускались сухие концентраты в соотношении 1:2.

В настоящее время изготавливается 3 сухих концентрата:

Концентрат горицвета – *Extactum Adonidis siccum standartisatum* 1:1. Концентрат термопсиса – *Extactum Thermopsideis siccum standartisatum* 1:1. Концентрат алтеевого корня – *Extactum Althaeae siccum standartisatum* 1:1.

I. Концентрат горицвета сухой получают следующим образом. Сырье исчерпывающе экстрагируют 20° спиртом методом реперколяции. Спирт отгоняют, вытяжку отстаивают 48 часов и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакуум-аппарате до густого остатка. Последний высушивают в вакуум-вальцовой сушилке. Экстракт измельчают в порошок, анализируют и доводят содержание гликозидов до 50 ЛЕД в 1,0 г смесью 1:1 молочного сахара и декстрина.

II. Концентрат алтеевого корня. Измельченные алтеевые корни помещают в мацерационный бак с ложным дном. На ложное дно кладут фильтрующий материал. Сырье заливают 25° спиртом 1:10. После настаивания в течение 10 часов вытяжку отсасывают в отстойник. Одновременно она фильтруется через фильтр на ложном дне. Вытяжку отстаивают 12 часов и вновь фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом при 50 – 60°С до густоватого экстракта, содержащего 50 % воды. Эту сконцентрированную вытяжку смешивают с молочным сахаром, высушивают в вакуум- сушильном шкафу. Массу измельчают и, если нужно, доводят молочным сахаром до содержания слизи 25 %.

III. Концентрат термопсиса. Вытяжку получают с помощью 25° спирта методом реперколяции. Ее упаривают под вакуумом до получения водного остатка, отстаивают, осветляют, фильтруют и высушивают в

вакуум- вальцовой сушилке. Массу порошокуют, анализируют и добавляют наполнитель с таким расчетом, чтобы содержание алкалоидов составляло 1 % (наполнитель молочный сахар и декстрин в соотношении 1 + 2,5 части).

Как было уже сказано, концентраты предназначены для изготовления водных извлечений. Основное их значение состоит в том, что они ускоряют отпуск лекарств и повышают производительность труда. Однако концентраты имеют и недостатки. Жидкие экстракты-концентраты являются мало транспортабельными, а сухие – весьма гигроскопичны. Наличие в сухих экстрактах-концентратах наполнителей, таких, как сахар, создает условия для развития микроорганизмов. Исследования показали что настои и отвары, приготовленные из концентратов, особенно сухих, в несколько раз содержат больше микроорганизмов, чем настои и отвары, приготовленные из сырья в инфундирном аппарате и в летнее время прокипают уже на второй день.

Для того, чтобы уберечь сухие концентраты от влаги и последующего заплесневения, нужно хранить их в небольших, быстро расходуемых количествах в герметически закрывающейся таре. Эта мера хотя и хорошая, но не решает основного вопроса – вопроса гигроскопичности.

Важная задача, которая стоит перед технологами – разработка методов получения не отсыревающих концентратов. Одним из путей к достижению этого является использование ряда растворителей, хорошо экстрагирующих действующие вещества и минимально – гигроскопические.

Идеи усовершенствования экстрактов касались не только гигроскопичности, но и унификации экстракционных препаратов.

В современной фармацевтической практике используют большое количество разнообразных экстракционных препаратов из растительного сырья. Из одно и того же вида сырья подчас изготавливаются препараты, содержащие одни и те же вещества, действующие компоненты, но различающиеся по способу приготовления, свойствам, концентрации, принципам стандартизации и дозировке.

Множественность экстракционных препаратов порождает ряд практических неудобств. Поэтому уже давно возникла мысль необходимости упорядочения этой группы лекарственных препаратов.

Одной из попыток этой рационализации является предложение швейцарского аптекаря Голяца (1925) о создании унитарных экстрактов.

Унитарным экстрактом (от unita – единица), по мысли автора, называется эталонный экстракт, приготовленный из сырья как единственный стандартный экстракт – препарат, служащий для приготовления всех лекарств, связанных с этим растительным материалом.

Унитарный экстракт должен растворяться в воде и разведенном спирте. Содержание действующих веществ в унитарном экстракте должно быть установлено с таким расчетом, чтобы средняя терапевтическая доза препарата, независимо от его происхождения, равнялась 0,1 г.

Единая дозировка экстрактов была бы несомненно сильным облегчением для врачей и фармацевтов.

По идее Голяца, из унитарных экстрактов должны готовиться все остальные препараты, получаемые экстракцией растительных материалов. Настои и отвары – растворением 1 ч унитарного экстракта в 99 частях воды; сиропы – 1 часть унитарного экстракта в 99 частях сахарного сиропа; настойки – 1 часть экстракта в 9 частях спирта соответствующей крепости.

Таким образом, идея унитарных экстрактов предполагает освобождение аптек от растительных материалов и многих экстракционных препаратов, заменяемых экстрактами – эталонами.

Разработка этой идеи натолкнулась на крупные затруднения. В ряде случаев действующие вещества экстракта не удается сконцентрировать настолько, чтобы средняя терапевтическая доза препарата равнялась 0,1 г.

Некоторые экстракты являются сильно гигроскопичными веществами, не позволяющими получить удовлетворительный по качеству сухой унитарный экстракт.

Некоторые экстракты требуют разведения большим количеством индифферентного наполнителя. Например, существующий сухой экстракт красавки (0,75 % алкалоидов) следовало бы разбавить в 2,5 раза (до 0,3 %); а экстракт чилибухи (16 % алкалоидов) в 6,4 раза (2,5 % алкалоидов). Такое разведение удорожает препараты и изымает тысячи тонн сахара из другой сферы обращения – торговли.

Кроме того, весьма трудно так приготовить экстракт, чтобы он одинаково хорошо растворялся в воде и спиртовых растворах.

Поэтому унитарные экстракты в настоящее время не вырабатываются ни у нас, ни за рубежом.

Полифракционные экстракты.

Эти экстракты не относятся к концентратам или стандартизованным экстрактам, однако они относятся к усовершенствованным экстрактам.

Полифракционные экстракты были предложены профессором Г.Я. Коганом. Само название полифракционный говорит о том, что такой экстракт содержит несколько фракций. Каких и почему?

У некоторых видов растительного сырья, содержащих сумму действующих веществ, путем обычного экстрагирования не удается получить полноценную вытяжку, содержащую весь фармакологически активный

комплекс. Типичным примером является наперстянка. Извлечение листьев наперстянки крепким спиртом дает возможность извлечь главным образом дигитоксिनую фракцию гликозидов; экстракция слабым спиртом дает препараты, бедные дигитоксином, но обогащенные гиталином.

Стремление к получению препаратов, содержащих весь комплекс действующих веществ, привело к мысли извлекать растительный материал последовательно несколькими экстрагентами. Значит, мы получим ряд фракций – вытяжки, содержащие различные действующие вещества. Не исключено, что какая – то фракция будет содержать только балластные вещества. Эту фракцию нужно отбросить, а соединить в единое целое только фракции, содержащие действующие вещества.

В связи с объединением в одном препарате фракций, имеющих различную растворимость, нельзя рассчитывать на получение препаратов, полностью растворимых в воде или спирте. Поэтому полиэкстракты неудобны для получения жидких лекарств и должны использоваться в твердых лекарственных формах. Полифракционные экстракты обладают пролонгирующим действием.

Полиэкстракты представляют определенный интерес как препараты комплексного действия, однако получившие еще не достаточное развитие.

Наиболее интересным является то обстоятельство, что комбинируя экстрагенты и отдельные фракции экстрактивных веществ, можно из одного растительного материала получить экстракты с различным, а иногда и прямо противоположным действием. Например, экстракт солянки Рихтера, полученный при помощи дихлорэтана в присутствии щелочи, обладает способностью понижать кровяное давление; экстракт, полученный с помощью 95° спирта, повышает кровяное давление.

Подробное изучение взаимоотношений различных фракций экстрактивных веществ, несомненно, могло бы выявить ряд новых ценных экстракционных препаратов.

ПРЕПАРАТЫ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ. ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ

Тканевая терапия как метод лечения различных заболеваний была предложена в 1933 г. акад. В.П. Филатовым.

Основные положения теории тканевой терапии сводятся к тому, что во всякой живой ткани растительного или животного происхождения, отделенной от организма и подвергнутой воздействию вредных, но не убивающих ее факторов, происходит биохимическая перестройка с образованием биологически активных веществ, так называемых биогенных стимуляторов.

К биостимуляторам В.П. Филатов относит не все вещества, которые способны стимулировать процессы в организме, а только те, которые образуются под действием неблагоприятных факторов, так как он считал, что эти вещества наиболее полно отвечают потребностям организма в его биохимической перестройке в процессе приспособительной реакции. Они не только способствуют выздоровлению, но и повышают устойчивость организма к заболеванию.

Эти свойства биостимуляторов подтверждаются положительными экспериментальными данными при различных заболеваниях: газовой гангрене, гепатите, ожогах, различного рода анемиях, экспериментально прививаемых опухолях и т.д.

Кроме того, биостимуляторы значительно повышают устойчивость организма к токсическому воздействию веществ: стрихнина, нитритов, дикумарина, цианидов, адреналина, пилокарпина, кофеина, коразола, фенамина и др.

Биогенные стимуляторы образуются в тканях при воздействии низких температур (для растительных тканей – дополнительно темноты), механических повреждений, химических воздействий, облучением ультрафиолетовыми и рентгеновскими лучами, при продолжительной мышечной нагрузке и других факторов.

Тканевая терапия по методу В.П. Филатова производится следующим образом:

1. Имплантацией под кожу консервированных автоклавированных тканей и взвесей;

2. Инъекцией водных экстрактов, полученных из консервированных тканей, биологических жидкостей, а также инъекцией отгонов из природных источников, уже содержащих биогенные стимуляторы;

3. Внутренним применением в виде порошков и водных растворов;

4. Наружным применением в виде мазей и примочек;

5. Ионофорезом.

По идее В.П. Филатова испытано лечебное действие многих тканевых препаратов – автоклавированной плацентарной ткани, листьев алоэ, экстракта и взвеси плаценты, экстрактов консервированных листьев алоэ, агавы, подорожника, гороха, люцерны, лопуха, ботвы свеклы, рыбьего жира, препаратов из лиманной грязи, экстракта пшеницы, очитка, кукурузы и ряда других.

Из всего ассортимента растительных тканей в последнее десятилетие находят применение, в основном консервированные листья алоэ древовидного. Диапазон применения препаратов из алоэ велик – это офтальмология, фтизиатрия, хирургия, дерматология, неврология, гинекология, геронтология. Особенно интересным направлением в медицине является применение тканевых препаратов в сочетании с различными фармакологическими средствами, антибиотиками, витаминами, гормонами, гипотензивными средствами и т.д.

До настоящего времени механизм действия биогенных стимуляторов окончательно не выяснен.

В.П. Филатов в своей гипотезе исходил из того, что образующиеся в тканях биогенные стимуляторы воздействуют на весь организм в целом, активируя обменные процессы.

Таким образом, тканевая терапия или лечение препаратами биогенных стимуляторов носит неспецифический характер. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что биогенные стимуляторы изменяют активность ферментных систем и отдельных ферментов.

В.П. Филатов считал, что биогенные стимуляторы в первую очередь воздействуют на ферменты нервной системы, как наиболее чувствительные. Это мнение подтверждено рядом экспериментальных работ. Многие авторы наблюдали увеличение иммуно-биологической реактивности организма, в том числе фагоцитоза, гемопоэза и т.д.

Химическая природа биогенных стимуляторов к настоящему времени изучена недостаточно. Сложность разрешения вопроса состоит в том, что биогенные стимуляторы объединяют не одно вещество, а многие вещества, ибо в процессе переживания в тканях образуется комплекс активаторов.

Единого мнения по поводу химической природы биостимуляторов нет. Биогенные стимуляторы имеют довольно простое строение, о чем свидетельствует быстрый переход их из тканей в водную вытяжку.

Они не являются белками, полипептидами, гормонами, витаминами или ферментами.

В настоящее время считают, что биогенные стимуляторы по своей химической природе можно разделить на 4 группы:

1. Дикарбоновые и трикарбоновые кислоты жирного ряда;
2. Дикарбоновые оксикислоты жирного ряда.
3. Непредельные ароматические кислоты, оксикислоты и непредельные фенолоскислоты (коричная, салициловая, кумаровая);
4. Ароматические кислоты с большой молекулярной массой (гуминовые кислоты).

Первые две группы кислот образуются в растительных тканях на холоду, а третья – в темноте.

Действительно, дикарбоновые, трикарбоновые кислоты жирного ряда, непредельные ароматические и фенолоскислоты, а также оксикислоты обладают ранозаживляющим действием, стимулируют заживление кожных дефектов, увеличивают рост и интенсивность дыхания ростков семян в эксперименте и т.д. Из веществ этой группы в листьях алоэ обнаружены коричная, салициловая, кумаровая кислоты. Фактором накопления этих кислот В.П. Филатов и В.А. Бибер считали темноту, так как в этих условиях прекращается образование углеводов. Поскольку фотосинтез углеводов в темноте невозможен, то прекращается выделение кислорода и воды (побочных продуктов фотосинтеза). Вследствие этого кислоты и продукты неполного окисления сохраняют свою непредельность.

Четвертая группа представлена ароматическими кислотами с несколькими бензольными кольцами, связанными посредством атомов углерода и названных гуминовыми кислотами. Гуминовые кислоты, по В.П. Филатову, являются природными биогенными стимуляторами. Они выделены из лиманной грязи, торфа, чернозема путем извлечений 1-2% раствором щелочи после предварительной обработки материала смесью спирта и бензола и декальцинирования, осаждения соляной кислотой и диализа. Сильно разбавленные растворы этих кислот стимулируют прорастание семян, заживление кожных покровов и т.д. Стимулирующая активность гуминовых кислот связана с полифенольными группировками. Гуминовые кислоты имеют различное строение и обладают различной биологической активностью. Так, гуминовые кислоты почвы более активны, чем торфа.

Следует отметить, что биологическая активность препаратов биогенных стимуляторов, видимо, в определенной мере обусловлена и микроэлементами, находящимися в них.

Из приведенных данных видно, что биологическую активность тканевых препаратов нельзя свести к какому-либо веществу, накапливающемуся в результате воздействия пониженной температуры и темноты. Она обусловлена комплексом веществ различной природы.

Следует отметить, что имеется целый ряд работ Н.Г. Бельного, В.Н. Жуленко, В.Я. Шаблий, А.И. Соколовой, Л.И. Булочникова и др., в которых опровергается перечень веществ, которые перечислены выше. Они считают, что эти вещества не обладают стимулирующим эффектом. Это в определенной мере вызывает сомнение в эффективности ряда препаратов биогенных стимуляторов.

Вероятно, что определенная биологическая активность таких препаратов связана также с изменением белковых структур тканей при воздействии низких температур и темноты.

Экстракт алоэ – *Extractum Aloë*

Для изготовления экстракта используют растения не моложе 2-х лет. Срезают нижние листья, оставляя верхушку, и 3-4 верхних листа. Для образования биогенных стимуляторов обрезанные листья алоэ держат в темном месте в течение 10 суток при температуре 8-10°C. Пожелтевшие и побуревшие листья выбраковывают. Затем листья обмывают водой, срезают шипы, измельчают до получения однородной массы (кашицы). Массу экстрагируют водой 1:3 в течение 2-х часов при комнатной температуре. Смесь кипятят 2 минуты для свертывания белков и фильтруют. Мезгу еще 2 раза настаивают с водой по 1 часу и опять кипятят по 2-3 минуты для осаждения балластных веществ. Вытяжки объединяют и фильтруют. К фильтрату прибавляют натрия хлорид из расчета 7 г на 1 л вытяжки. Автоклавируют в течение 1 часа при 120 °С, затем оставляют в холодильнике на 4-6 недель для осаждения смолистых и дубильных веществ. Прозрачный раствор сифонируют и разводят водой до требуемой окисляемости раствора 1400 – 1800 мг О₂, которую определяют перманганатом калия. Фильтруют и фасуют во флаконы по 100 мл или ампулируют по 1 мл с последующей термической стерилизацией. Препарат представляет собой прозрачную жидкость от светло-желтого до коричнево-красного цвета, горького вкуса со слабым фруктовым запахом. рН 5,0-6,8. Хранят в защищенном от света месте. Применяют при ряде глазных заболеваний, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и других заболеваниях.

Производство препаратов из свежих растений

Использование свежего растительного сырья для получения галеновых препаратов имеет ряд преимуществ. Свежее растительное сырье содержит многие лекарственные вещества в виде оптически активных сте-

реоизомеров. Во время сушки и последующего хранения лекарственные вещества подвергаются изменениям, вследствие энзиматических процессов, испарения, действия кислорода воздуха, образования рацемических смесей. Так, по данным ВИЛРа, по истечении годовичного срока хранения биологическая активность травы ландыша уменьшается на 77 %, желтушника – на 100 %, содержание алкалоидов в листьях дурмана – на 30 %, содержание эфирного масла в корнях валерианы – на 50 %.

В.А. Шевелев и А.А. Баньковский установили, что лечебные средства, полученные из свежих растений, обладают большей фармакологической активностью, чем обычные галеновые препараты. Например, сок красавки действует сильнее, чем соответствующая доза атропина, сок наперстянки оказывает меньшую кумуляцию, чем настойка из высушенных листьев наперстянки.

В настоящее время промышленностью вырабатываются соки, а также извлечения из свежих растений. Промышленное производство препаратов из свежих растений ограничено тем, что свежее растительное сырье нельзя долго сохранять и иметь круглый год. Однако перспективным для этого производства является более широкое применение культуры тканей растений.

Соки растений – *Succi plantarum*

Соки, как галеновые препараты, известны давно. А.П. Нелюбин в «Фармацевтических записках» уже в 1843 году приводит описание методов получения соков. Из сочных растений соки получают простым выжиманием (прессованием) измельченного сырья. Мало сочные растения измельчают и смачивают водой на 12 часов, а затем отжимают. Мутные соки осветляют нагреванием, в результате чего белковые вещества свертываются.

В настоящее время соки получают, в основном, по методике, разработанной в Тбилиском институте фармакохимии.

Свежий растительный материал измельчают при помощи валков. Измельченный материал помещают в полотняные мешочки и под прессом отжимают сок. К каждому 85 частям сока прибавляют 15 частей спирта. В спирте предварительно растворяют 0,3 части хлоробутанолгидрата. Смесь быстро нагревают. Для быстрого нагревания сок ставят на водяную баню с температурой 85-88°C. Как только сок подогрется до температуры 77-78°C, отмечают время и нагревают при этой температуре 30 минут с обратным холодильником. Затем сок быстро охлаждают. Эта операция инактивирует ферменты. Белковые вещества выпадают в осадок. Охлажденную жидкость отстаивают 2-3 недели и сепарируют. К жмыху прибавляют рассчитанное количество спирта и 0,3 % хлоробута-

нолгидрата и вновь настаивают 7 дней. Отсепарированное вторичное извлечение прибавляют к соку. При производстве отдельных соков имеются некоторые отличия от общей методики, не нарушающие его принципов.

С целью исключения операции термического воздействия на ферменты и белки, их денатурацию и повышение устойчивости сока обеспечивают путем добавления к соку крепкого этилового спирта, до его содержания 20-50 %. Консерванты – хлоробутанолгидрат или натрия метабисульфит прибавляются также.

Сок подорожника – *Succus Plantaginis*

Препарат представляет собой смесь сока подорожника большого и подорожника блошного 1:1.

Подорожник большой – сочное растение, поэтому сок получают обычным прессованием измельченного сырья, добавляют спирт до содержания 20 % и 0,15 % метабисульфита натрия как консерванта. После отстаивания сок фильтруют.

Подорожник блошный – малосочное растение. Его измельчают и мацерируют смесью спирта и воды в соотношении 1:3:2. Вытяжку сливают, сырье стпрессовывают. Жом заливают водой 2:1. Вторичное извлечение отпрессовывают и доводят крепость спирта до 20 %. Оба извлечения смешивают. Консервируют 0,15 % метабисульфита натрия и фильтруют.

Смешивают сок подорожника большого и блошного, отстаивают 7 суток и фильтруют. Фасуют во флаконы по 250 мл.

Препарат представляет собой не прозрачную жидкость бурого цвета, кисловатого вкуса, своеобразного ароматического запаха. Применяют при анацидных гастритах и хронических колитах по 1 столовой ложке 3 раза в день за 15-30 минут до еды в течение 30 дней.

Сок алоэ – *Succus Aloë*

Получение. Свежие листья измельчают с помощью деревянных или фарфоровых валков. Отжимают сок и кипятят его в течение 5-10 минут, помещают в отстойник, прибавляют этиловый спирт до содержания 20% и отстаивают 2 недели. Сок декантируют, фильтруют и консервируют 0,5 % хлоробутанолгидрата. Фасуют во флаконы по 100 мл. Препарат содержит алоэ-эмодин и другие производные антрацена. Стандартизуют по сухому остатку, которого должно быть не менее 2 %.

Препарат представляет собой мутноватую жидкость, светло-оранжевого цвета, горького вкуса. Под влиянием света и воздуха темнеет. Применяется внутрь при запорах и гастрите по 1 десертной ложке 2-3 раза в день за полчаса до еды. Наружно применяют в виде примочек и

орошений при лечении гнойных ран, ожогов, воспалительных заболеваний кожи. Из сока алоэ готовят линимент и сироп алоэ с железом.

Сок каланхоэ – *Succus Kalanchoes*

Свежие листья и зеленую часть стеблей каланхоэ перистого измельчают, отжимают сок, очищают от балластных веществ на тарельчатом сепараторе. Консервируют 0,5 % хлоробутанолгидрата и подвергают стерилизации через мембранный фильтр.

Выпускают в ампулах по 5-10 мл или флаконах по 10, 20 и 100 мл. Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Препарат представляет собой жидкость желтого цвета с оранжевым оттенком с мелкой опалесцирующей взвесью.

Применяют как противовоспалительное средство наружно при лечении трофических язв, не заживающих ран, ожогов, пролежней, трещин сосков у кормящих матерей, при стоматитах и гингивитах. Из сока каланхоэ готовят мазь.

Извлечения из свежих растений

Из свежего растительного сырья получают настойки (алкоголатуры) и экстракты – интраты.

Существует 2 способа изготовления настоек: 1) настаивание измельченного сырья со спиртом в течение нескольких дней ; 2) получение сока и смешивание с крепким спиртом.

Из свежего сырья получают настойки: валерианы, травы аконита, листьев мимозы стыдливой, листьев омелы белой, травы руты душистой, листьев токсидендрона, корней и корневищ эхинацеи пурпурной, листьев копытня европейского.

Извлечения из свежих растений получают по методике ВИЛРа. Применяют метод мацерации или бисмацерации.

При однократной мацерации измельченное сырье заливают всем объемом экстрагента в соотношении 1:4; 1:5; 1:10; 1:20 в соответствии с нормативной документацией и настаивают 2 недели. Вытяжку сливают, отжимают сырье и прибавляют к вытяжке. Продукт отстаивают 1 неделю при 8 °С и дважды фильтруют. Конечная концентрация спирта составляет 40 – 50°.

При двукратной мацерации измельченное сырье сначала настаивают 1 неделю с 96 °спиртом, а затем вторично настаивают с 20° спиртом в течение 3 дней. Вытяжки объединяют, отстаивают и фильтруют.

Качество настоек из свежего сырья оценивают по тем же показателям, как и обычных настоек из высушенного сырья.

Настойка из свежих корней и корневищ валерианы и сок желтушника входят в состав кардиовалена, применяемого при ревматических пороках сердца, гипертонической болезни, вегетативных неврозах.

НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Обычные извлечения из растительного сырья, такие как настои, отвары, настойки, различные формы экстрактов просты по методам получения. Они являются относительно удобными и весьма активны в фармакологическом отношении.

В состав этих препаратов входит комплекс различных веществ, соответствующих растительным материалам. Вот почему препараты типа настоек, экстрактов, настоев, отваров и т.д., содержащие комплекс многих веществ, называются галеновыми.

Простота получения галеновых препаратов и несложные, а также, недостаточные методы их очистки приводят к тому, что галеновые препараты содержат, кроме действующих веществ, балластные, не представляющие ценности для медицинского использования.

Часть балластных веществ носит коллоидный характер. Коллоидные вещества, как известно, обладают способностью к старению. Поэтому многие жидкие галеновые препараты имеют ограниченные сроки хранения. В этих препаратах постепенно выделяются осадки. Иногда осадки коллоидных компонентов увлекают с собой за счет адсорбции действующие вещества. Вследствие этого изменяется состав и концентрация препарата, теряется его стандартность.

В состав балластных веществ могут входить ферменты. В этом случае препарат изменяется за счет автолиза, энзиматических процессов, окисления т.д.

Балластные вещества не всегда являются индифферентными веществами в фармакологическом отношении. Они могут обуславливать нежелательное побочное действие препарата. Например, многие смолы вызывают сильное раздражение желудочно-кишечного тракта и последующее расстройство пищеварительной функции.

Дубильные вещества ограничивают моторную и всасывательную способность кишечника. Вследствие этого препарат задерживается в течение продолжительного времени в организме. Действующие вещества препарата в этом случае подвергаются длительному воздействию пищеварительных ферментов и подчас в значительной степени разрушаются, не обеспечивая полной силы фармакологического действия.

Значит, введение галеновых препаратов в организм через желудочно-кишечный тракт в ряде случаев не приводит к наилучшему использованию лекарственных веществ. Можно ли обойти эти затруднения, используя парентеральный путь введения галеновых препаратов, в

частности, инъекционный? Оказывается, нельзя. Инъекции галеновых препаратов, как правило, сопровождаются сильными местными реакциями. Например, при наличии сапонинов в препарате подкожная клетчатка подвергается отравлению, причем, на месте инъекции образуются болезненные затвердения. Еще более опасными являются внутрисосудистые инъекции, приводящие к коагуляции белков крови дубильными веществами или к гемолитическим явлениям за счет присутствия сапонинов.

Совокупность перечисленных недостатков галеновых препаратов привела уже в конце XVIII столетия к отрицательному к ним отношению со стороны ряда видных медиков.

В связи с успехами фитохимии, достигнутыми в XIX веке, стало возможным получать в чистом виде действующие вещества многих растительных материалов. Появились предложения, зовущие к отказу от применения галеновых препаратов и к переходу на использование чистых алкалоидов, гликозидов других индивидуализированных действующих веществ лекарственных растений. Особенно горячим поборником этой идеи был проф. Бухгейм и его школа, достигшие больших успехов в этой области.

Чистые действующие вещества (индивидуализированные) из лекарственных растений заняли важное место в медикаментозном арсенале и оказались ценнейшими лекарственными средствами. Тем не менее, клиническая практика быстро выяснила, что эти чистые вещества не равноценны галеновым препаратам и в ряде случаев заменить их не могут.

Диапазон терапевтического действия чистых действующих веществ оказался более узким, чем у галеновых препаратов, а токсичность более высокой.

Причины этого различия состоят в следующем. Галеновые препараты содержат не одно действующее вещество, а более или менее сложную сумму действующих веществ, дающие комбинированный фармакологический эффект. Было установлено, что в ряде случаев действие отдельных компонентов фармакологически активного комплекса не только суммируется, но и подвергается потенцированию; между отдельными действующими веществами часто наблюдается соотношение физиологического синергизма или наоборот, антагонизма. В последнем случае общее токсикологическое действие тех или иных соединений иногда оказывается подавленным антагонистическим влиянием спутников.

Таким образом, сформировалось представление о галеновых препаратах, как о носителях более или менее сложных комплексов действующих веществ, обладающих ценными терапевтическими свойствами.

Попытки искусственного воссоздания природных комплексов действующих веществ привели к созданию сложных препаратов, типа пантопона, содержащего всю сумму действующих веществ опия в очищенном виде.

Исследования причин неравноценности препаратов, содержащих одни и те же действующие вещества, привело к выводу, что важную роль играет не только наличие того или другого действующего вещества, но и состояние, в каком это вещество содержится в препарате. Было установлено, что во многих галеновых препаратах действующие вещества являются оптически активными стереоизомерами, входят в состав полукolloидных комплексов, будучи связаны с дубильными веществами, углеводами и другими второстепенными компонентами растительного сырья.

Так, например, сердечные гликозиды, содержащиеся в наперстянках, входят в состав сложных гликоканноидов, т.е. соединений гликозидов с дубильными веществами, обладающими по сравнению с чистыми гликозидами лучшей растворимостью и более мягким и пролонгированным действием. Алкалоиды, входящие в состав галеновых препаратов, иногда присутствуют в них в виде левовращающих стереоизомеров, обладающих более сильным фармакологическим действием, чем рацемические изомеры, обычно выделяемые из растительного сырья.

Указанные факты привели к понятию о «нативном», т.е. природном, естественном состоянии действующих веществ, теряющихся при их индивидуализации.

Кроме этого, было установлено, что второстепенные компоненты галеновых препаратов, сопутствующие действующим веществам, не будучи связанными с последними, иногда облегчают их действие, усиливая проницаемость стенок желудочно – кишечного тракта, как это делают сапонины, или облегчают растворимость действующих веществ.

Таким образом, благодаря перечисленным особенностям, галеновые препараты успешно выдержали конкуренцию с выделенными чистыми веществами из лекарственных растений и, несмотря на недостатки, сохранили свое место в лекарственном каталоге до наших дней.

Недостатки галеновых препаратов привели в середине прошлого столетия к новым попыткам их усовершенствования. На этот раз, вместо выделения чистых действующих компонентов был испытан метод очистки галеновых препаратов от балласта применением осторожных способов очистки, не задевающих нативных действующих комплексов.

Этот путь оказался правильным и привел к созданию новой группы лекарственных препаратов, получивших название неогаленовых или новогаленовых.

Новогаленовые препараты представляют собой максимально очищенные от балластных веществ вытяжки из растительных материалов и содержащие, главным образом, нативные действующие вещества или их комплексы.

Новогаленовые препараты бывают жидкие или сухие. Жидкие новогаленовые препараты предназначены для внутреннего и внутривенного введения. Сухие новогаленовые препараты выпускаются для внутреннего и наружного употребления в виде таблеток, гранул, суппозитория.

Жидкие новогаленовые препараты для внутреннего и инъекционного применения имеют некоторые отличия. Препараты для внутреннего употребления являются водно – спиртовыми растворами, иногда содержащими глицерин. Инъекционные препараты готовятся, как правило, без спирта и без глицерина. К тому же инъекционные препараты подвергаются стерилизации.

Новогаленовые препараты характеризуются обязательной стандартизацией. Активность препаратов, содержащих гликозиды, определяется в единицах действия.

Новогаленовые препараты характеризуются повышенной устойчивостью при хранении, постоянством действия и отсутствием побочных фармакологических эффектов, связанных с присутствием балластных веществ.

Новогаленовые препараты впервые получены в Германии и Франции. Первый новогаленовый препарат получен немцем Готтлибом из наперстянки под названием дигипурат.

В дореволюционной России не существовало производства новогаленовых препаратов. Страна употребляла лишь импортные препараты. Отечественное производство новогаленовых препаратов было налажено после Великой Октябрьской социалистической революции.

Первые научно – исследовательские работы по производству новогаленовых препаратов были сосредоточены во ВНИХФИ. Основоположником производства этих препаратов является проф. О.А. Степун, предложивший в 1923 г. метод получения первого отечественного новогаленового препарата – адонилена, который в настоящее время заменен адонизидом.

Производство новогаленовых препаратов характеризуется резко выраженным индивидуальным подходом к получению отдельных продуктов или их групп.

Общие принципы получения новогаленовых препаратов:

I. Получение вытяжки.

II. Максимальная очистка вытяжки.

III. Биологический анализ и стандартизация препаратов.

I. Получение первичной вытяжки проводится чаще всего методом мацерации или циркуляционной экстракции. В качестве растворителя применяют в каждом отдельном случае жидкость или смесь жидкостей, которая обеспечивает максимально возможное экстрагирование комплекса действующих веществ и минимально возможное количество – балластных веществ. В частности применяют воду, спирт, смеси спирта с водой, спирта с хлороформом, солевые растворы.

II. Очистка первичной вытяжки проводится различными методами и приемами. Однако общим правилом очистки является применение мягких способов, не изменяющих комплекса действующих веществ. В частности, широко применяются следующие методы:

1. Денатурация белков (нагрев, УФ – лучи, ультразвук).

2. Высаливание.

3. Повторное экстрагирование первичной вытяжки несмешивающимися растворителями или экстрагирование действующих веществ в системе жидкость – жидкость.

4. Фракционированное осаждение.

5. Адсорбционно-хроматографические методы: ионообменная, гидрофобная и афинная хроматография, гель-фильтрация.

6. Электродиализ.

7. Замена растворителя.

8. Мембранные методы разделения смесей веществ ультрафильтрацией и обратным осмосом (гиперфильтрацией).

Экстракция, как массообменный процесс, позволяет одному или нескольким растворенным веществам частично или достаточно полно перейти из одной жидкой фазы (первичного растворителя) в другую (экстракт). Жидкие фазы взаимно не растворимы одна в другой.

Состояние равновесия при экстрагировании выражается уравнением:

$$y = K_p x \quad (3.24)$$

где y - равновесная концентрация извлекаемого вещества в экстракте, x - равновесная концентрация извлекаемого вещества в первичном растворителе (рафинаге), K_p - коэффициент распределения.

Кривые экстрагирования в системе жидкость – жидкость приведены на рис.3.116.

Линия ОС отражает прямую зависимость перехода вещества из одной фазы в другую для абсолютно нерастворимых друг в друге жидких фаз.

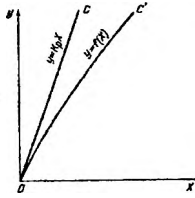


Рис. 3.116. Кривые равновесия при экстрагировании в системе жидкость-жидкость.

Линия OC' характеризует переход вещества из одной фазы в другую при некоторой взаимной растворимости фаз. В этом случае коэффициент распределения K_p зависит не только от температуры, но и концентрации (x) распределяемого вещества в рафинате.

Если экстрагент частично растворим в первичном растворителе, то экстракт и рафинат представляют собой взаимно насыщенные растворы, состоящие из трех компонентов. Такие системы называются тройными.

На рис. 3.117 изображена треугольная диаграмма (треугольник Гиббса), с помощью которой можно определять состав тройных смесей.

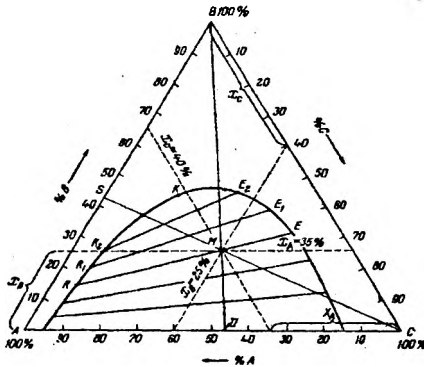


Рис. 3.117. Треугольная диаграмма равновесия.

На сторонах равностороннего треугольника отложено процентное содержание каждого из трех компонентов. Вершины треугольника соответствуют чистым компонентам: А - первая жидкая фаза, В - распределенное вещество, С - вторая жидкая фаза. Стороны треугольника соответствуют двойным смесям. Линия, соединяющая точки равновесных составов экстракта и рафината (E, E_1, E_2, R, R_1, R_2) называется хордой равновесия или конодой. Наклон хорд равновесия RE определяется величиной коэффициента распределения K.

Любая точка под хордой равновесия выражает состав тройной смеси. Например, чтобы определить состав тройной смеси в точке М нужно провести линии, параллельные сторонам треугольника, как это показано на рис. 3.117. Состав смеси в точке М будет таким: 35 % компонента А, 25 % компонента В и 40 % компонента С.

Экстракция первичной вытяжки несмешивающимся растворителем может производиться следующим образом. К водной вытяжке приливают хлороформ, интенсивно перемешивают и отстаивают. Несмешивающиеся жидкости разделяют. Однако указанный прием используется редко, так как при механическом перемешивании несмешивающихся жидкостей часто возникают очень устойчивые эмульсии, к тому же плохо разделяющиеся.

Эмульсия не образуется, если применить метод экстракции действующих веществ несмешивающимся растворителем под названием перфорация.

Перфорацией называется экстракция жидкости другой несмешивающейся жидкостью путем пропускания мелких капель более легкой жидкости сквозь слой тяжелой жидкости по направлению снизу вверх. Работа осуществляется при помощи специальных аппаратов – перфораторов.

В настоящее время вместо перфораторов применяются следующие типы экстракторов: колонные и центробежные.

На рис. 3.118 изображен колонный распылительный экстрактор. Он представляет собой полую колонну, которая заполнена тяжелой жидкостью, двигающейся сверху вниз. В противоположном направлении снизу вверх подается легкая жидкость через распылитель в виде капель. Это увеличивает площадь контакта между двумя фазами и способствует увеличению скорости перехода веществ из одной жидкой фазы в другую, где растворимость вещества больше.

При подъеме капель легкой жидкости, они укрупняются, что снижает скорость массообменного процесса. Для борьбы с коалесценцией капель в колонных экстракторах устанавливают различные перегородки

или другие приспособления, увеличивающие поверхность соприкосновения фаз.

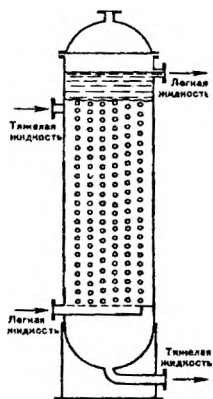


Рис. 3.118. Колонный распылительный экстрактор.

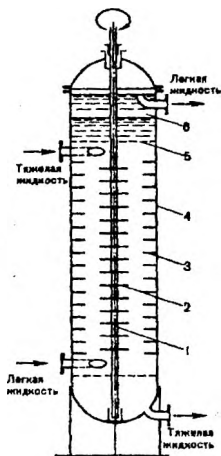
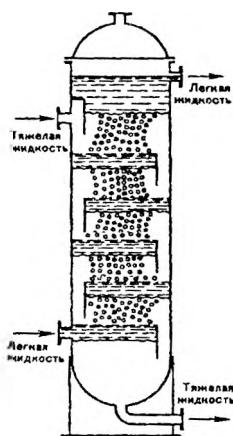


Рис. 3.119. Колонный экстрактор с ситчатыми тарелками.

Рис. 3.120. Роторно-дисковый колонный экстрактор.

На рис. 3.119 изображен колонный экстрактор с ситчатыми тарелками. Как и в распылительном экстракторе (рис. 3.118) несмешивающиеся жидкости движутся навстречу друг другу. Тяжелая жидкость опускается сверху вниз, а легкая жидкость поднимается снизу вверх.

Экстрактор разделен на секции ситчатыми тарелками. На сетке каждой тарелки легкая жидкость превращается в капли, которые поднимаются вверх. Под дном очередной тарелки капли сливаются в сплошной слой. Этот слой под действием гидростатического давления проходит через отверстия тарелки, снова дробится на капли, которые соприкасаются со сплошной фазой тяжелой жидкости и поднимаются вверх.

Для повышения эффективности экстрагирования в колонных экстракторах прибегают к принудительному перемешиванию и диспергированию двух фаз с помощью вращающегося внутри ротора (рис. 3.120).

На ротор насажены плоские диски, которые вращаются между кольцевыми перегородками экстрактора. Расслоение фаз происходит в верхней и нижней частях колонны.

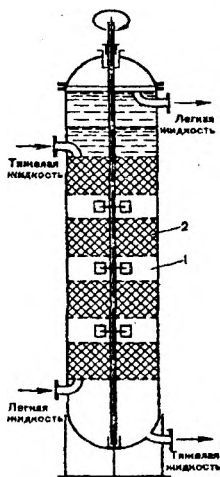


Рис. 3.121. Устройство колонного смесительно-отстойного экстрактора с мешалками и зонами расслоения.

1 – смеситель; 2 – отстойник.

На рис. 3.121 изображен колонный экстрактор с мешалками. Он разделен перегородками на секции смешивания и отстаивания фаз. На роторе укреплены лопастные или турбинные мешалки. При их вращении

происходит интенсивное смешивание двух фаз, которые разделяются в отстойных секциях. Наиболее эффективными экстракторами являются центробежные экстракторы (рис. 3.122).

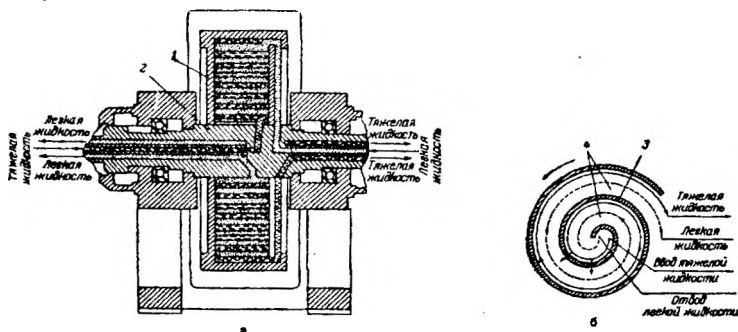


Рис. 3.122. Центробежный экстрактор

а – разрез аппарата; б – принципиальная схема движения жидкостей. 1 – барабан; 2 – вал; 3 – перфорированная перегородка (перфорация по всей перегородке не показана); 4 – каналы.

Центробежные экстракторы наиболее пригодны для экстрагирования в системе жидкость-жидкость при незначительной разности плотностей двух жидкостей.

Цилиндрический барабан 1 вращается в горизонтальном положении на валу 2 со скоростью до 5000 об/мин. Внутри барабан разделен спиральной перфорированной перегородкой 3 на каналы 4.

Жидкие фазы подаются в экстрактор с помощью насосов по различным каналам. Тяжелая жидкость поступает в барабан по оси (центру), а легкая - подается на периферию. При вращении барабана жидкости движутся навстречу друг другу многократно смешиваясь при прохождении через отверстия в перегородке и разделяются под действием центробежных сил. Экстракт и рафинат удаляются через отдельные каналы вала.

Кроме экстракции для очистки вытяжек применяется фракционное осаждение.

Суть фракционированного осаждения состоит в следующем: экстрагент из сырья экстрагирует целую гамму веществ, как действующих, так и балластных.

Так, если к экстрагенту прибавить определенное вещество, то из этой гаммы можно осадить некоторую часть веществ или фракцию. При-

чем, можно осаждать балластные вещества, и тогда в растворе останутся действующие, можно осаждать действующие вещества, тогда в растворе останутся балластные.

Наиболее часто применяется фракционированное осаждение балластных веществ. В качестве осаждающего реагента, как правило, используют ацетат свинца. Его прибавляют в виде раствора к готовой вытяжке. Свинец осаждает белки, дубильные вещества, органические кислоты, сапонины. Кроме того, ацетат свинца часто сразу растворяют в экстрагенте – воде и им проводят экстракцию. В этом случае ацетат свинца сразу внутри клеток осаждает балласт, и первичная вытяжка получается прозрачной. Избыток свинца, в свою очередь, осаждается сульфатом натрия.

Хроматографическая сорбция широко применяется как метод очистки вытяжек при получении новогаленовых препаратов. Как известно, хроматография как метод разделения веществ была введена в науку в 1903 г. ботаником М.С. Цветом. Сущность предложенного им метода заключается в явлении избирательной адсорбции различных веществ тем или иным адсорбентом. В настоящее время в качестве последних наиболее широко используется активированная окись алюминия и капрон.

Первичную вытяжку пропускают через колонку с адсорбентом. Балластные и действующие вещества адсорбируются. Причем, адсорбируются в различной степени в зависимости от природы вещества. Другими словами, все вещества вытяжки располагаются слоями в колонке. Далее подбирают соответствующий растворитель, который хорошо растворяет действующие вещества, и пропускают его через колонку. Балластные вещества остаются адсорбированными, а действующие вещества вымываются из колонки растворителем. В этом сущность хроматографической адсорбции.

Электродиализ как метод очистки действующих веществ от балластных проводится чаще всего в тех случаях, когда действующие вещества представляют собой ионы, например, алкалоиды.

Диализ – это процесс перехода вещества через полупроницаемую перегородку. Впервые диализ применил Грем в середине XIX века для отделения коллоидных веществ от ионов. Полупроницаемая перегородка пропускает только ионы и небольшие молекулы. Коллоидные вещества и макромолекулы через полупроницаемую перегородку не проходят.

Приборы, в которых проводят диализ, называются диализаторами. В обыкновенном диализаторе диализ проходит очень медленно. Чтобы его ускорить, увеличивают поверхность мембраны, увеличивают градиент концентрации, сменяя беспрерывно воду в наружном диализаторе, повышают температуру, применяют высокие давления.

Ускорение процессов диффузии ионов достигается также наложением электрического поля. Такой диализ называется электродиализом.

В качестве мембран для диализа применяются перегородки из животного пузыря, пленки, приготовленные из растворов нитро- и ацетилцеллюлозы и др.

Частная технология новогаленовых препаратов.

Адонизид – Adonisidum предложен Ф.Д. Зильберг как новогаленовый препарат из травы горичвета весеннего. Он является наиболее совершенным, нежели адонилен. Поэтому и заменил последний.

Получение. Измельченная трава горичвета экстрагируется в аппарате Сокслета так называемым универсальным растворителем. Состав растворителя следующий: 95 объемов хлороформа и 5 объемов 96° спирта.

Спирто – хлороформенная смесь хорошо экстрагирует сердечные гликозиды цимарин, адонитоксин и хлорофилл, смолopodobные и жиробразные вещества и органические кислоты, образуя вытяжку, свободную от белков, таннидов и сапонинов.

Полученная вытяжка переносится в вакуум аппарат и путем перегонки освобождается от большей части растворителя. Под конец отгонки в аппарат вводится вода, и отгонка продолжается до полного удаления хлороформа и спирта при температуре не более 60 °С.

В результате замены растворителя водонерастворимые компоненты вытяжки, т.е. хлорофил, смолы и жирopodobные вещества выделяются в осадок. Полученную водную жидкость отстаивают и фильтруют. Фильтрат подвергают хроматографической адсорбции путем фильтрования сквозь слегка прокаленную окись алюминия. Окись алюминия поглощает кислые компоненты, красящие вещества и другой балласт.

Очищенную водную жидкость подвергают валоризации на лягушках, разбавляют по расчету водой и таким количеством спирта, чтобы последнего содержалось 20 %. Консервируют еще хлоробутанолгидратом (хлорэтоном).

Препарат представляет собой прозрачную, слегка желтоватую жидкость, горького вкуса; выпускается в склянках по 15 мл. 1 мл соответствует 23-27 ЛЕД или 2,7-3,5 КЕД.

Для производства инъекционного препарата очищенную и валоризованную жидкость разбавляют водой, прибавляют 0,5 % хлорэттона, ампулируют по 1 мл и стерилизуют при 100° в течение 30 минут.

Хранят с предосторожностью. Спирок Б в прохладном, защищенном от света месте.

Активность препарата контролируется ежегодно.

ВРД внутрь 40 капель, ВСД – 120 капель.

ВРД в вену 1 мл, ВСД – 2 мл.

Применяется при сердечной недостаточности.

В 1965 году Бугрим и Колесников предложили сухой адонизид .

Адонизид – концентрат подвергают дополнительной очистке:

Сначала проводят жидкостную экстракцию смесью хлороформ – этанол 2:1. Органическую фазу упаривают. Производят замену растворителя на 20 % этанол. Хроматографическую очистку осуществляют через колонку с Al_2O_3 . Снова проводят жидкостную экстракцию смесью хлороформ – этанол 2:1, обезвоживают, упаривают. Заменяют растворитель на 95⁰ спирт. Гликозиды осаждают эфиром и сушат.

Из порошка ($1г=20.000$ ЕД) готовят таблетки и раствор для инъекций.

Лантозид – *Lantosidum*. Получают из наперстянки шерстистой *Digitalis lanata*.

Схема получения.

Экстракцию проводят методом реперколяции 24 % этиловым спиртом в двадцатикратном объеме по отношению к сырью (используют 2 перколятора).

Очистка извлечения

1. Осаждение балластных веществ ацетатом свинца. К вытяжке добавляют 40 % раствор ацетата свинца до полного осаждения балластных веществ.

2. Отстаивание и фильтрование. Раствор с объемистым осадком отстаивают 18 – 20 часов и фильтруют.

3. Удаление избытков ионов ацетата свинца. Фильтрат обрабатывают 25 % раствором сульфата натрия до полного осаждения ацетата свинца.

4. Отстаивание и фильтрование. Отстаивают 16 – 20 часов.

5. Экстрагирование гликозидов смесью хлороформа со спиртом или хлористого метилена со спиртом 3:1. Экстрактор – реактор с мешалкой. Экстрагирование проводят трижды.

6. Обезвоживание хлороформного раствора. Обезвоживают путем добавления безводного натрия сульфата из расчета 5,0 г соли на 100 мл жидкости.

7. Упаривание хлороформного раствора под вакуумом до 1/10 первоначального объема.

8. Получение суммы гликозидов. Сиропообразный остаток высушивают в вакуум – сушильном шкафу.

9. Приготовление препарата.

Сумму гликозидов растворяют в 10 кратном количестве 96° спирта, определяют биологическую активность, затем разводят водой и спиртом, чтобы содержание спирта составило 70°, а гликозидов 12 ЛЕД в 1 мл.

Фасуют во флаконы по 15 мл.

ВРД – 25 капель

ВСД – 75 капель

Применяется при сердечной недостаточности.

Дигален-нео – Digalen-neo

Схема получения:

1. Экстракция листьев наперстянки ржавой 80 % этанолом.

2. Очистка

2.1. Замена растворителя (отгонка спирта, разбавление водой).

2.2. Осаждение сопутствующих веществ, фильтрование. Добавление раствора ацетата свинца, последующее удаление избытка ионов свинца.

2.3. Замена растворителя (воду на спирт). Упаривают водный остаток, добавляют 96° спирт до 70° содержания.

2.4. Экстракция эфиром. Проводят 2-3 раза. Гликозиды переходят в спирто – эфирный слой.

2.5. Отгонка спирта и эфира.

2.6. Проверка биологической активности, разбавление водой и 30 % глицерина.

2.7 Фасовка по 15 мл, в 1 мл должно быть – 5,4 – 6,6 ЛЕД

ВРД – 20 капель

ВСД – 60 капель.

2.8 Для получения инъекционного препарата проводят повторную очистку эфиром. Ампулируют по 1 мл – 3 ЛЕД.

Коргликон – Corglisonum получают из листьев ландыша майского

Схема получения коргликона:

1. Экстракция травы ландыша 80 % этанолом в батарее из 4 –х перколяторов методом противотока.

2. Очистка.

2.1. Замена растворителя, отгоняют спирт.

2.2. Очистка хроматографическая на адсорбционной колонке оксидом алюминия.

2.3. Экстракция жидкостная. Очищенное водой извлечение экстрагируют хлороформом, а затем смесью хлороформ – спирт 3:1.

2.4. Обезвоживание безводным сульфатом натрия спирто-хлороформного экстракта.

2.5. Упаривание.

2.6. Очистка активированным углем.

- 2.7. Обезвоживание.
- 2.8. Упаривание.
Операции очистки повторяют.
- 2.9. Растворение в воде и хроматографическая очистка на оксиде алюминия.
- 2.10. Жидкостная экстракция смесью хлороформ – спирт 3:1.
- 2.11. Обезвоживание.
- 2.12. Упаривание.
- 2.13. Растворение в ацетоне.
- 2.14. Очистка активированным углем.
- 2.15. Упаривание, получают густой экстракт.
- 2.16. Повторное растирание с безводным эфиром, сушка на воздухе.
- 2.17. Стандартизация.
- 2.18. Ампулирование. Выпускают 0,06 % раствор для инъекций по 1 мл – 11-16 ЛЕД.
Эрготал – Ergotalum
Схема получения эрготала:
 1. Мацерация склероций водой 1 – 2 часа при температуре не выше 10°С с последующим промыванием водой до обесцвечивания воды.
 2. Раздавливание маточных рожков на валковой мельнице.
 3. Экстракция хлористоводородной кислотой при температуре не выше 10°С первый раз при pH 1,7; второй раз при pH 1,9 – 2,1.
 4. Очистка.
 - 4.1. Высаливание. Добавляют 25 % натрия хлорида от массы экстракта, отделяют осадок на ультрацентрифуге. Алкалоиды в осадке.
 - 4.2. Переведение солей алкалоидов в основания. Остаток смешивают с окисью магния, добавляют раствор аммиака до pH 9 и гипса для связывания влаги.
 - 4.3. Гранулирование в токе углекислоты.
 - 4.4. Извлечение алкалоидов хлористым метиленом в реакторе с мешалкой в токе углекислоты.
 - 4.5. Обесцвечивание и обезвоживание. Добавляют кизельгур, б/в сульфат натрия и фильтруют.
 - 4.6. Упаривание в вакууме при 40°С при 650 – 700 мм. рт. ст.
 - 4.7. Осаждение алкалоидов при смене растворителя. Раствор алкалоидов выливают в 7 – кратный объем бензина. Осадок оснований алкалоидов высушивают в вакуум- эксикаторе.
 - 4.8. Переведение оснований алкалоидов в фосфорно – кислые соли.

Основания растворяют в безводном ацетоне, насыщенным углекислым газом и смешивают с раствором фосфорной кислоты в абсолютном спирте. Выпадают в осадок соли алкалоидов.

4.9. Высушивание в токе углекислоты.

4.10. Стандартизация.

Выпускают в виде таблеток по 0,001 г и раствора для инъекций 0,05 % по 1 мл. Список Б. Хранить при температуре не выше 5 °С.

Применяют при маточных кровотечениях.

Плантаглюцид – *Plantagluclidum* представляет собой суммарный препарат из листьев подорожника большого. Содержит слизистые вещества. Полисахариды экстрагируют горячей водой, водный экстракт упаривают в пленочных аппаратах под вакуумом. Слизистые вещества осаждают из концентрата 95% спиртом. Осадок отфильтровывают и высушивают в вакуум-сушильном шкафу. Выпускают в виде гранул.

Применяются для длительного лечения гипо- и ацидных гастритов, язвенной болезни желудка и 12 – перстной кишки с нормальной и повышенной кислотностью.

ОРГАНОПРЕПАРАТЫ

Органопрепараты (*Medicamenta organotherapeutica seu Praeparata organotherapeutica*) представляют собой приготовленные лекарственные препараты из органов, тканей и жидкостей животных, из крови и мочи человека. Другими словами, органопрепараты – это препараты животного происхождения, как указывается в статье на органопрепараты в ГФ VIII. В ГФ X, ГФ XI общей статьи на органопрепараты нет, хотя органо-препараты являются одной из эффективных групп лекарственных средств.

Слово органопрепараты происходит от двух слов: от греч. *organon* – орган и лат. *praeparatus* – приготовленный. Орган представляет собой часть организма, построенную из нескольких тканей и выполняющую одну или несколько специфических функций.

Органотерапия зародилась в глубокой древности. Она базировалась на эмпирических наблюдениях, но нередко и на анимистических и религиозных представлениях. Органы убитых животных и врагов, особенно богатые кровью, приносились в жертву богам или съедались в надежде приобрести силу и мужество зверя, врага, предохранить себя от заболевания, либо вылечить уже развившееся. Свежими, вареными и высушенными органами лечили раны. В качестве лечебных средств пользовались также желчью, молоком, мочой и калом.

Например, древние индусы, несмотря на их отвращение к мясу и их веру в переселение душ, с лечебной целью применяли тестикулы козла, крокодила, крыс и т.д.

В Риме больные спускались на арену цирка, чтобы пить теплую кровь раненых гладиаторов. Плиний старший находил, что лекарственные средства животного происхождения действуют более эффективно, чем растительного, ибо они ближе к животному организму.

В средние века – в эпоху великого невежества, которая сама по себе почти ничего нового не произвела, а лишь продолжала традиции прошлого – применялось сравнительно много органов и различных препаратов животного происхождения. Мысли людей того времени были обращены больше в «потусторонний мир», поэтому людей привлекало все фантастическое и чудесное. Назначая для лечения органы животных, особенно сердце, печень, мозг, кровь, нередко верили, что находящиеся в этих органах «души» изгонят из тела больных «демонов», вызвавших заболевание. Часто лечили боль в области селезенки селезенкой, в области желудка – желудком, почечные заболевания – почками, камни мочевого пузыря – мочевым пузырем. Постепенно все больше укреплялась мысль,

что съеденный здоровый организм может заместить больной. Это нашло отражение в идее Парацельса лечить подобное подобным. Наряду с совершенно необоснованным применением органопрепаратов с их помощью нередко достигали больших успехов. Так, широко и эффективно пользовались сырой печенью для лечения малокровия.

Большую роль в развитии органотерапии сыграли открытие Гарвеем в 1628 г. кровообращения, а также многочисленные наблюдения за последствиями кастрации животных и людей. Уиллис (1675) высказал мысль, что органы отдают в кровь ферменты, обеспечивающие процессы превращения организма, в частности, половые органы направляют в кровь ферменты, обуславливающие половое созревание. Это первое предвидение внутрисекреторной функции половых желез. Бертольд в 1849 г. доказал экспериментально, что между различными органами существуют гуморальные взаимоотношения. Он привил кастрированному петуху яички и сохранил у него облик петуха. Бертольд этим доказал, что химические вещества пересаженных яичек оказывали влияние на весь организм.

В 1855 г. Адиссон и в 1856 г. Вульпиан установили функции надпочечников. В дальнейшем изучались и другие органы внутренней секреции.

В 1869 г. Броун-Секар показал, что железы вырабатывают и отдают в кровь необходимые для организма вещества, причем, выпадение по каким либо причинам деятельности той или иной железы сопровождается рядом болезненных явлений. Его работами, как и работами других авторов, было доказано, что все процессы в организме находятся под регулирующим воздействием особых химических веществ, которым было дано название «гормоны» (от греческого гормон, что означает движущий).

Каждая железа внутренней секреции продуцирует и непосредственно передает в кровь только ей свойственные гормоны, которые обладают весьма сильным специфическим фармакологическим действием.

Если нормальная деятельность того или иного органа внутренней секреции будет нарушена, то в организм поступит недостаточное количество гормона. С другой стороны, при гиперфункции железы в организм поступит большее количество гормона. Как избыточное, так и недостаточное поступление гормона в кровь вызывает заболевания. По сравнению с гиперфункцией, гипофункция встречается значительно чаще.

Исходя из этих представлений, Броун-Секар в 1889 г. изготовил вытяжки из семенников животных. Эти вытяжки он впрыскивал себе, в результате чего в свои 72 года отметил улучшение своего состояния, стал более работоспособным и бодрым. Этот год (1889) можно считать годом появления первого органопрепарата – секаровской жидкости.

Теперь известно, что экстракты типа секаровской жидкости не содержат гормонов, а эффект, полученный Секаром, многие фармакологи считают примером чистой психотерапии.

Секаровская жидкость, а также работы Мюллера по строению эндокринных желез привели к получению эндокринных препаратов, возникновению эндокринологии и послужили толчком для получения органо-препаратов и из других органов.

В конце XIX века органо-препараты изготовлялись почти исключительно в жидком виде, что дало основание для введения термина опопрепараты от греч. опос – сок. Но так как в дальнейшем их стали изготовлять не только в жидком виде, этот термин имеет лишь историческое значение.

В России, как и за рубежом применение органо-препаратов началось с конца XIX века. Промышленное производство органо-препаратов в широком масштабе было развито петербургским аптекарем проф. А.В. Пелем. В 1907 г. в его преискусанте уже значилось 39 органо-препаратов. Отсутствие должных методов анализа способствовало появлению препаратов, лечебная ценность которых была весьма сомнительна (цилиарин из ресниц, дерматин из кожи).

Кроме Петербурга, возникли лаборатории по изготовлению органо-препаратов в Москве и других городах России.

Определенный вклад в органотерапию и получение органо-препаратов внес Л.В.Соболев. В лаборатории И.П. Павлова он в 1901 г. установил роль лангергансовых островков поджелудочной железы в углеводном обмене, из которых получают теперь важный гормон – инсулин.

Научную деятельность развил В.Я. Данилевский в Харькове, где был организован Институт экспериментальной эндокринологии (1919).

Московский институт экспериментальной эндокринологии, наряду с разносторонними научными исследованиями, разработал методы получения эндокринных препаратов и положил основание широкому развитию промышленности. Кроме гормональных препаратов естественного происхождения, получены синтетические: тироксин, дийодтирозин, синтетический адреналин и др.

Имеется несколько принципов классификации органо-препаратов. Одна из наиболее простых – это деление органо-препаратов на группы в зависимости от органов, из которых они получают, например: препараты печени, надпочечников, препараты поджелудочной железы.

Позже возникла классификация более правильная, принятая в настоящее время, берущая в основу не столько орган, из которого препарат получается, сколько характер действующих веществ, находящихся в нем. По этой классификации органо-препараты делятся на 5 групп.

1. Эндокринные препараты: (от греч. эндон – внутри, крино – отдаю). В некоторых препаратах они содержатся в чистом виде (например, растворы инсулина, адреналина и др.), в других – с примесью балластных тканевых веществ. Согласно требованию ГФ IX, эндокринные препараты выпускаются для лечебного применения биологически стандартизированными с определенной активностью, выраженной в условных единицах (ЕД). Наряду с термином «эндокринные препараты» существует термин «гормональные препараты». Разница между ними состоит в том, что гормональные препараты включают в себя препараты чистых гормонов или их аналогов, полученных синтетически, в то время как эндокринные препараты – это препараты, полученные из желез внутренней секреции.

2. Ферментные препараты: содержат пищеварительные ферменты желудка (желудочный сок, пепсин), поджелудочной железы (панкреатин), поджелудочной железы и желчи (холензим), ферменты кокарбоксилазу, дезоксирибонуклеазу и др.

3. Препараты из неэндокринных органов и тканей: из мозга (липоцеребрин), рогов оленей (пантокрин), стекловидного тела и др. В эту же группу можно отнести препараты пчелиного яда (таксапин, венапиолин 1 и 2 и зарубежные препараты: апикозан, апикур, аписартрон, апи-вен, вирапин), препараты змеиного яда: (випраксин и випратокс).

4. Препараты крови и отдельных ее элементов для переливания при болезнях крови, кровопотерях, шоке, для парантерального питания (гидролизины), для гемостаза (гемостатическая губка) фибринные пленки и др.

5. Препараты индивидуальных химических веществ, извлеченных из органов и тканей и применяемые с лечебной целью: лецитин, АТФ, гепарин, гиалуронидаза и др.

Однако эта классификация имеет и свои недостатки. Например, в 5 группу входят препараты индивидуальных химических веществ из органов и тканей, что дает возможность эндокринный препарат адреналин, находящийся в 1 гр., отнести к 5. Все же, несмотря на эти недостатки, данная классификация дает довольно полное представление о характере действующих веществ и органов, из которых их получают.

С технологической точки зрения в зависимости от методов обработки животного сырья и получаемых видов препараты делятся на 5 групп:

1. Препараты высушенных органов и тканей. К ним относятся: тиреоидин, адиурекрин.

2. Жидкие экстракты (эссенции). Их изготавливают путем извлечения действующих (начал) веществ из органов и тканей растворителями. Предназначенные для внутреннего применения препараты представляют

собой спиртовые экстракты, например, пантокрин. Для инъекций применяют очищенные водные экстракты в ампулах (питуитрин и др).

3. Сухие экстракты из органов и тканей, например, АКТГ, гонадотропные препараты.

4. Водные и масляные растворы и взвеси действующих веществ органов, выделенных в чистом виде. К этой группе относятся ряд эндокринных препаратов: инсулин, адреналин, фолликулин.

5. Препараты крови человека и животных и элементов ее в консервированном виде для парентерального введения.

Сырьем для получения органопрепаратов служат органы, ткани, жидкости здоровых животных, кровь и моча человека. Оно имеет свои отличительные особенности от других видов сырья, из которых получают химические, физико-химические, фитопрепараты и др. Отличие состоит в следующем:

1. Нестойкость сырья, заключающаяся в том, что сырье быстро загрязняется микрофлорой и портится, кроме того, ряд действующих веществ в органах подвергаются гидролитическим, ферментативным, окислительным и другим процессам, необратимо разрушающим действующие вещества.

2. Выбор сырья определяется максимальным содержанием действующих веществ в органе при его максимальном функционировании. Для пояснения этого приведем несколько примеров: щитовидные железы имеются у всех животных, однако более ценна по терапевтическим свойствам железа барана, так как содержит больше тиреоидина, чем бычья, лошади или свиные. В то же время при получении пепсина лучше других свиные желудки. Кроме этого надо учитывать и состояние животных, например поджелудочную железу лучше брать у сытых животных, так как натощак она бедна действующими веществами.

В связи с тем, что сырье быстро портится, его по возможности быстро пускают в производство. Для этого сразу после уоя животных отделяют железы и органы и направляют на производство. При невозможности, в силу ряда условий и обстоятельств, сразу пустить в работу сырье – его подвергают консервированию.

Наиболее часто применяющимся методом консервирования является замораживание при температуре $-8, -12^{\circ}\text{C}$. Сырье тонким слоем на противнях помещают в холодильник. Замораживание ведут постепенно. В противном случае снаружи органа образуется ледяная корка, препятствующая проникновению холода внутрь, что может привести к разрушению действующих веществ внутри железы.

В замороженном состоянии органы могут храниться длительное время и перевозиться на большие расстояния. Микрофлора не развивает-

ся, не происходит распада действующих веществ, так как скорость реакций резко падает иногда до 0.

Вторым методом консервирования является прибавление антисептических средств. Эти вещества должны обладать следующими свойствами:

- а) сохранять от порчи орган;
- б) быть индифферентными к действующим веществам;
- в) предохранять действующие вещества от разрушения.

Для консервирования применяются: спирт, хлороформ, эфир, ацетон.

20 % раствор хлорида натрия применяется в основном для защиты сырья от порчи микроорганизмами. Им консервируют сырье, действующие вещества которого устойчивы к гидролизу.

Третьим методом является высушивание и стерилизация. Высушивание преследует целью удаление влаги, в результате чего в отсутствие воды прекращаются в органе реакции разложения. Стерилизация после высушивания преследует цель убить микроорганизмы и тем самым предохранить от разложения. Этот метод высушивания и стерилизации имеет ограниченное применение, так как далеко не все физиологически активные вещества органов выдерживают высокую температуру.

Существуют 3 основных метода производства органопрепаратов.

- I. Изготовление препаратов из высушенных органов;
- II. Изготовление препаратов путем извлечения действующих веществ с получением экстрактов;
- III. Изготовление препаратов для инъекций.

Рассмотрим первый общий метод. Он состоит из следующих операций:

1. Очистка сырья, которая состоит в том, что с органа с помощью ножей, ланцетов удаляют остатки жира, мяса и ополаскивают водой.
2. Измельчение (мясорубка, волчок).
3. Сушка. Очищенное сырье помещают на противни и сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре не более 50°C во избежание разложения термолабильных действующих веществ.
4. Обезжиривание, то есть удаление жиров и жироподобных веществ проводят в аппарате Сокслета, используя жидкость, имеющую низкую температуру кипения, при которой не разрушаются действующие вещества. Чаще применяют эфир, бензин, ацетон, петролейный эфир и др. Полноту обезжиривания проверяют так: капля извлекателя наносится на фильтровальную бу-

- магу. При полном обезжиривании после улетучивания извлека-
теля на бумаге не остается жирного пятна.
5. Удаление извлекателя из обезжиренного материала проводят в вакуум-сушильном шкафу.
 6. Порошкование. Сухие обезжиренные органы измельчают в основном в шаровых мельницах.
 7. Стандартизация.

Полученный препарат в порошке фасуют в склянки или таблет-
руют. Хранят в хорошо закупоренной посуде, предохраняющей от попа-
дания влаги, микроорганизмов. Таблетки часто подвергают дражжирова-
нию, чтобы скрыть неприятный запах препарата и предохранить от от-
сыревания и разрушения действующих веществ.

Второй метод изготовления жидких экстрактов (эссенций) состо-
ит из следующих операций:

1 и 2 – очистка сырья и измельчение аналогичны первому методу.

3. Извлечение. Основным методом получения вытяжек является
мацерация. Измельченное сырье помещают в мацерационные баки с ме-
шалкой из химически индифферентного материала (фарфор, нержавею-
щая сталь, керамика). В качестве экстрагента используют воду, спирт,
ацетон, слабые растворы кислот, причем, в каждом конкретном случае
растворитель подбирают такой, чтобы он легко растворял действующие
вещества и по возможности плохо растворял балластные. Время настаи-
вания от 3 часов до 10 суток. При длительной мацерации возможно раз-
витие микрофлоры. В таких случаях прибавляют консерванты или на-
стаивание ведут при температуре 0° или 50°С. По окончании настаивания
извлечение сливают, сырье помещают на колатурки или в Гиппократовы
мешки, и текщую жидкость добавляют к извлечению. Сырье отжимают
под прессом. Отжим добавляют к исходному извлечению или используют
для настаивания со свежим сырьем.

4. Фильтрование. Полученную вытяжку отстаивают и фильтруют.
Иногда фильтрат упаривают, производя замену растворителя получают
значительно очищенный от балластных веществ препарат. Нестойкие из-
влечения консервируют спиртом, глицерином и т.д. Для маскировки не-
приятного запаха, прибавляют ароматные вещества. Готовый жидкий
экстракт (эссенцию) фасуют. Больные принимают по каплям внутрь.

Третий общий метод изготовления органопрепаратов для инъекций.

В начале процесс изготовления этих препаратов протекает анало-
гично получению жидких экстрактов, но на этом не заканчивается.

Извлечение подвергается дополнительной очистке от балластных
веществ. Удаление жиров проводится двумя методами:

а) водные извлечения отстаивают при низкой температуре. Жир всплывает наверх, застывает, его снимают;

б) спиртовые извлечения подвергают вакуум-выпарке до полного удаления спирта. К небольшому остатку добавляют воду, процеживают и взбалтывают с равным количеством бензина или эфира. Остатки жира переходят в органический растворитель. После отстаивания жидкости разделяют.

Белки удаляют тремя методами:

а) отстаиванием при низкой температуре;

б) доведением жидкости до изоэлектрической точки;

в) осаждением спиртом, солями тяжелых металлов, дубильными веществами;

г) хроматографией.

Выделение действующих веществ. Для полного удаления балластных веществ действующие вещества (в основном гормоны) переводят в нерастворимое состояние. Отделяют фильтрованием от остатков балластных веществ в жидкости. Для выделения действующих веществ пользуются:

1. Высаливанием хлоридом натрия или сульфатом аммония, или осаждают крепким спиртом. Это в основном для веществ белковой природы.

2. Используют химические свойства действующего вещества. Например, если вещество с основными свойствами плохо растворяется в щелочной среде, его осаждают аммиаком (адреналин). Осадок действующего вещества отфильтровывают. В зависимости от требуемой степени чистоты, данную операцию проводят несколько раз. Иногда полученный сухой остаток действующих веществ уже является готовой продукцией. Иногда стерильный раствор лиофилизируют и, как пенициллин, растворяют в воде перед применением.

Для получения жидких препаратов чистые и высушенные вещества растворяют в воде, добавляют консерванты или стерилизуют при помощи мембранных фильтров. Как сухие, так и жидкие препараты подвергают контролю и стандартизации.

Последняя стадия – упаковка.

Препараты гормонов

Гормоны – это органические соединения различной химической природы, обладающие способностью включаться в цикл биохимических реакций, протекающих в тканях и клетках организма и регулировать нормальные превращения белков, жиров, углеводов, минеральных солей и витаминов.

Термин «гормон» впервые был введен в 1902 г. английскими физиологами Бейлисом и Старлингом.

Химическая природа гормонов различна: это производные аминокислот (адреналин, норадреналин, тироксин); белки: (АКТГ, тиреотропный, инсулин, и т.д.); стероиды (кортикоиды, эстроны, андрогены, прогестерон).

Гормоны проявляют свое действие в ничтожно малых количествах, вдали от места, где они образовались, а при введении в организм извне они быстро исчезают из тока крови.

Препараты щитовидной железы

Щитовидная железа (Gl. Thyreoida) содержит белок с гормональным действием (активностью) – йодтиреоглобулин.

Как видно из названия, в его состав входит йод. При гидролизе белка йодтиреоглобулина образуется тироксин: параоксидйодфениловый эфир диодтирозина и трийодтиронин.

Эти вещества обладают мощной гормональной активностью и считаются гормонами щитовидной железы.

Первые описано заболевание, связанное с поражением щитовидной железы, английским ученым Гревсом, однако более подробно изучено английским врачом Базедом в 1840 г.

При гипофункции щитовидной железы и ее атрофии наступает в детском возрасте заболевание кретинизм, а у взрослых – микседема. Другой формой гипофункции является эндемический зоб. При гиперфункции железы возникает базедова болезнь.

Тиреоидин – Thyreoidinum, представляет собой порошок обезжиренных и высушенных щитовидных желез млекопитающих животных, употребляемых в пищу человеком. Препарат содержит 2 гормона: тироксин и трийодтиронин.

Получают по первому общему методу. Железы измельчают, высушивают в вакуум-сушильном шкафу, жир экстрагируют в аппарате Сокслета бензином. Обезжиренную железу высушивают и порошокуют.

Стандартизируют по содержанию йода, которого должно быть в препарате 0,17 – 0,23 %. При необходимости разбавляют порошком молочного сахара.

Препарат представляет собой желтовато-серый порошок, нерастворимый в воде, спирте и других растворителях. Применяется при лечении микседемы, гипотиреоза, кретинизма, эндемического зоба, ожирения, нефрозов.

Сохраняют с предосторожностью (список Б)

Высшая разовая доза 0,3 г

Высшая суточная 1,0 г

Срок годности 1 год.

Кроме порошка, выпускают тиреоидин в гранулах по 0,01 г и в таблетках, покрытых оболочкой по 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г – *Tablettae thyreoidini obductae* – 0,05 г; 0,1 г и 0,2 г (ОАО «Белмедпрепарат»).

Оболочкой покрывают для скрытия довольно неприятного запаха и повышения устойчивости таблеток.

Паратиреоидин для инъекций – *Parathyreoidinum pro injectionibus*

Стадии получения:

1. Гидролиз желез 1,5 % HCl в соотношении 1:1 при 90 °С в течение 1 часа.
2. Очистка от жира. Отстаивают при +4°С.
3. Осаждение ацетоном балластных веществ.
4. Высаливание гормона NaCl.
5. Осадок промывают ацетоном и сушат.
6. Порошок (гормон) растворяют в воде и осаждают в изоэлектрической точке при pH 5,6 – 6,0.
7. Очищенный гормон растворяют в 0,01 М HCl. Консервируют фенолом (трикрезолом) 0,3 %.
8. Фильтруют через мембранные фильтры.

Готовый препарат – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость коричневого цвета кислой реакции, pH 2,5 – 3,0. 1 мл содержит 20 ЕД.

Применяется при недостаточной функции околощитовидных желез, нарушении обмена кальция, тетании. Используется также способность паратиреоидина повышать свертываемость крови для уменьшения кровопотери во время операции.

Хранят с предосторожностью. Список Б. Р.Д под кожу 5 мл, С.Д.– 15 мл.

Препараты гипофиза

Гипофиз (*Hypophysum*) – небольшая железа внутренней секреции массой 0,5 – 0,6 г, находящаяся в основании черепа в турецком седле. Состоит из двух основных долей: из передней железистой (аденогипофиз) и нервной (нейрогипофиз). Каждая из них делится на переднюю, промежуточную и заднюю часть.

Они вырабатывают различные по специфическому действию гормоны и могут рассматриваться как самостоятельные железы. Из передней, задней, промежуточной доли и всего гипофиза вырабатывают различные гормональные препараты.

Гормоны передней доли оказывают влияние на рост, углеводный и жировой обмен, а также на другие железы внутренней секреции. Гонадотропные гормоны передней доли стимулируют

деятельность мужских и женских половых желез. Гормоны передней доли оказывают влияние на деятельность коры надпочечников, щитовидную железу, обладают лакотропным и панкреотропным действием.

Гормон средней доли – один, он называется интермедин или меланофорный, оказывает положительное влияние на сетчатку глаза и зрение в целом.

Гормоны задней доли влияют на кровяное давление, мочевыделение, углеводный обмен, гладкую мускулатуру.

Гормоны гипофиза в основном являются белковыми веществами или полипептидами.

Кортикотропин – Corticotropinum

Кортикотропин (АКТГ) представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 39 аминокислот. Усиливает синтез кортикостероидных гормонов и андрогенов.

Технологическая схема производства.

1. Экстракция свежемороженых измельченных передних долей гипофиза подкисленным ацетоном (1 % раствор HCl в 90 % ацетоне).

2. Центрифугирование.

3. Осаждение из вытяжки ацетоном кислого ацетонированного порошка (КАП) и отстаивание при низкой температуре. КАП содержит АКТГ и лактогенный гормон.

4. Отделение КАП фильтрованием и высушивание.

5. Растворение КАП в воде, подкисленной уксусной кислотой и осаждение лактогенного гормона в изоэлектрической точке при $pH=5,0$. Из него получают препарат – пролактин.

6. Сорбция АКТГ на катионите КМ или сефадексе К-25. Жидкость пропускают через колонку с ионообменной смолой.

7. Элюирование АКТГ этанольным раствором.

8. Осаждение АКТГ крепким спиртом, промывание ацетоном, сушка на воздухе.

9. Стандартизация.

Применяют в виде стерильного раствора при гипофункции коры надпочечников, для лечения ревматизма, полиартритов, бронхиальной астмы, аллергических и других заболеваний.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Создание новых, более совершенных лекарственных форм промышленного производства наиболее рационально рассматривать на основе современной классификации лекарственных средств.

В методологическом плане наиболее важным понятием в фармацевтической технологии является лекарственное средство (ЛС), которое представляет собой вещество или сочетание нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающее специфической фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний людей, предотвращения беременности, реабилитации больных или для изменения состояния и функций организма путем внутреннего или внешнего применения.

Известно несколько принципов классификации лекарственных средств: по агрегатному состоянию Ю.К. Траппа (жидкие, мягкие, газообразные), по способу применения В.Л. Тихомирова (энтеральные и парентеральные), по общности фармацевтических операций В.Я. Когана (измельчение, смешивание, растворение), по усложнению технологического процесса С.Ф. Шубина и др. Наиболее известна дисперсологическая классификация Н.А. Александрова, Вейхгерца и А.С. Прозоровского.

В настоящее время имеет место тенденция резкого увеличения финансовых затрат крупных фирм на совершенствование и создание новых лекарственных форм известных лекарственных веществ с более выраженным терапевтическим эффектом, в том числе пролонгированного и направленного действия.

В связи с этим возникла необходимость в классификации лекарственных средств по времени действия и характеру распределения лекарственных веществ в организме. По этим признакам нами предлагается все лекарственные средства разделить на три группы. 1) Лекарственные средства кратковременного периодического действия и, как правило, системного распределения (ЛС первого поколения). 2) Лекарственные средства длительного, пролонгированного действия и системного распределения (ЛС второго поколения). 3) Лекарственные средства длительного и направленного действия (ЛС третьего поколения).

К лекарственным средствам первого поколения относятся все старые лекарственные формы, такие как порошки, растворы, мази, суппозитории, обычные таблетки, которые оказывают терапевтическое действие в течение нескольких часов. Подавляющее большинство лекарственных веществ абсорбируются организмом при любых путях введения,

затем распределяются в различной степени по всему организму как системе и элиминируют. При этом только какая-то часть дозы лекарственного вещества оказывает фармакологическое действие.

К лекарственным средствам второго поколения относятся пролонгированные лекарства, которые действуют в течение длительного времени, от суток до нескольких месяцев. Высвободившиеся лекарственные вещества также распределяются по всему организму. Способами пролонгирования являются уменьшение скорости выведения лекарственных веществ из организма, замедление их биотрансформации и длительность всасывания. В основном длительность действия лекарственных средств достигается путем их иммобилизации на неорганических и органических носителях физическими или химическими методами.

К физическим методам иммобилизации относятся адсорбция, включение в гель и микрокапсулирование.

Адсорбцию лекарственных веществ осуществляют на активированных углях, пористых стеклах, силикагелях, катионитах и анионитах.

Включение лекарственных веществ в структуру гидрогелей осуществляют путем их растворения или суспендирования. Трехмерная структура полимерных гелей (сополимеров акриловых кислот, акриламида, винилового спирта, винилпирролидона, триглицеридов и др.) включает молекулы воды или гидрофобных растворителей.

Микрокапсулирование как процесс заключения в оболочку частиц лекарственных веществ осуществляется методом псевдооживления, дражирования, коацервации, полимеризации и конденсации. (см. лекционный материал по микрокапсулированию). Микрокапсулы используют в виде спансул, медал, таблеток типа ретард, брикетов, ректальных капсул и др. Эти лекарственные формы обеспечивают пролонгирование и необходимую скорость высвобождения лекарственных веществ.

К химическим методам иммобилизации относятся:

1) химическое (ковалентное) связывание лекарственных веществ с полимерным носителем,

2) сшивку молекул лекарственного вещества с полимерным носителем через использование бифункциональных реактивов, в частности, глутарового альдегида. Бифункциональные реагенты пришивают лекарственное вещество к полимеру с использованием реакции ацетилирования, алкилирования, азосочетания, образования иминов и др.

Пролонгированные лекарственные средства с постоянной или регулируемой скоростью высвобождения называются терапевтическими системами.

К ним относятся матричные (каркасные) таблетки, таблетки «орос» (осмотические насосы), трансдермальные терапевтические сис-

темы (пластыри), глазные пленки, инъекционные и имплантационные терапевтические системы (растворы, капсулы, шарики).

Матричные (каркасные) таблетки представляют собой систему, в которой лекарственное вещество равномерно распределено в матрице, которая может быть водорастворимой или водонерастворимой. Матрицу изготавливают из производных целлюлозы, жиров, восков, поливинилхлорида, полиэтилена, сульфата бария, гидрофосфата кальция и др.

Таблетки «орос» – это таблетки, покрытые нерастворимой в ЖКТ оболочкой, с отверстием в оболочке диаметром 250-300 мкм. Жидкость проникает внутрь таблетки, растворяет лекарственное вещество. Раствор выдавливается из таблетки с помощью осмотического насоса. Осмотическое давление создается, как правило, вспомогательным веществом (натрия хлорид).

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) – это старая лекарственная форма – пластырь с новым содержанием, в частности с регулируемой скоростью высвобождения и всасывания лекарственных веществ.

В ТТС или многослойном пластыре наружный слой представляет собой непроницаемую пленку из полимерных материалов или алюминиевой фольги. За ним располагается резервуар с раствором лекарственного вещества. Далее следуют мембрана, регулирующая скорость высвобождения лекарственного вещества, адгезивный слой (каучуковый клей) и защитная пленка. Трансдермальные системы приклеивают к коже вблизи крупных сосудов как обычные липкие каучуковые пластыри, обычно за ухом, после снятия защитной пленки. Предназначены для резорбтивного действия лекарственных веществ в микрограммовых концентрациях. Например, ТТС Депонит 5 содержит 16 мг нитроглицерина. Проникновение через кожу составляет 5мг/сутки, или 208 мкг/час.

Примером отечественных лекарственных средств второго поколения являются препараты, носителем лекарственного вещества в которых является окисленная целлюлоза. Этот носитель был получен в 80-е годы XX века в НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета под руководством акад. Ф.Н. Капуцкого.

Окисление целлюлозы проводят оксидом азота. Путем сорбции на окисленной целлюлозе ϵ -аминокапроновой кислоты получен гемостатик поликапран. Другим препаратом на окисленной целлюлозе является пленка с линкомицином, обладающая антимикробным действием. Линкомицин электростатически связан с носителем. Оба препарата применяются не только местно, но и могут быть имплантированы в виде салфеток на внутренние органы, оказывают лечебное действие и рассасываются в течение одного месяца. Выпускаются Борисовским заводом медицинских препаратов.

Еще одним примером препаратов второго поколения являются препараты иммобилизованных ферментов, в частности стрептодеказа – Streptodecasum.

В подобных препаратах лекарственное вещество пришивается химическим способом к полимерным основам, которые делятся на 4 группы.

1. Нейтральные полимеры – декстран, оксиэтилкрахмал, полиметакриламид с М.м. 50-100 тыс. Из этих полимеров готовят инфузионные растворы гемодинамического и противошокового действия (полиглюкин).

2. Полимеры, склонные к комплексообразованию с широким кругом веществ. Это полимеры с М.м. 10-15 тыс. – ПВП, ПВС, низкомолекулярный декстран. Являются ингредиентами дезинтоксикационных растворов (гемодез).

3. Полимерные N-оксиды, поливинилпиридин N-оксид, алифатические поли-N-оксиды. Эти полимеры являются ингибиторами силикоза.

4. Полиэлектролиты. Поликатионы – полимерные четвертичные амины (ионены). Являются эффективными антигепарантами. Полианионы (полимеры акриловой кислоты и др.) являются индукторами интерферона, противовирусными, антибактериальными, противораковыми препаратами.

Стрептодеказу получают следующим образом.

Гидроксильные группы полимера-носителя декстрана или редкосшитого полимера декстрана – сефадекса окисляют перйодатом. Спиртовые группы -ОН превращаются в альдегидные -CHO. К окисленному полимеру приливают раствор фермента стрептокиназы. Альдегидные группы полимера реагируют с аминокруппами белка – стрептокиназы. Азотетильные группы -CH=N- между декстраном и стрептокиназой восстанавливают до -CH₂-NH- групп. Одновременно восстанавливаются избыточные альдегидные группы полимера. Раствор концентрируют и стерилизуют ультрафильтрацией и подвергают сублимационной сушке.

Порошок стрептодеказы применяют в виде раствора, изотонированного натрия хлоридом. Вводят внутривенно. Оказывает пролонгированное фибринолитическое действие в течение 2-3 суток.

Наиболее совершенными являются лекарственные средства третьего поколения. Они обеспечивают не только длительность, но и направленность действия на тот или иной орган или ткань. Это позволяет сконцентрировать лекарственное вещество в нужном месте и создать там более высокую терапевтическую концентрацию, одновременно уменьшив возможные побочные эффекты.

В отдельных случаях направленного действия можно достичь модификацией способов применения обычных лекарственных средств первого поколения, например внутрисуставное введение гормональных препаратов, введение цитостатиков непосредственно в сосуд, питающий опухоль, внутрикюрнарное введение тромболитических ферментов.

Лекарственные средства третьего поколения по модели Рингсдорфа состоят из четырех частей: полимерной основы (носителя) – 1, соллобилизатора – 2, лекарственного вещества – 3, и вектора – 4. В качестве носителей обычно используют биodeградируемые полимеры: нейтральные, склонные к комплексообразованию, полимерные N-оксиды и полиэлектролиты. Соллобилизатор обеспечивает растворимость системы в воде и липидах и может находиться в самом полимере или присоединяется химическим путем. Лекарственное вещество непосредственно связывается с полимером ковалентной связью или через вставку (бифункциональный реагент). Соединенный с полимером вектор предназначен для узнавания клеток-мишеней и присоединения к ним. Наиболее известным вектором являются моноклональные антитела, которые связываются с антигеном на клеточном уровне. Всаывание системы осуществляется только эндцитозом.

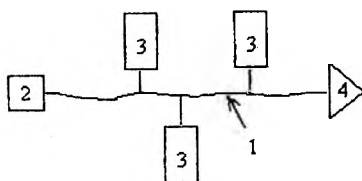


Рис. 3.123. Модель лекарственного средства III поколения.

1- полимерный носитель, 2- соллобилизатор, 3- лекарственное вещество, 4- вектор (нацеливающее устройство).

Направленный транспорт лекарств – это способность лекарства накапливаться в пораженном органе быстро, селективно и количественно, независимо от способа его введения. Локальная концентрация лекарства в мишени должна быть достаточно большой, а его содержание в других органах и тканях невелико, чтобы не вызвать побочных реакций.

Преимущества направленного транспорта: упрощение способов введения, значительное сокращение количества необходимого для лече-

ния лекарства, увеличение терапевтической концентрации лекарства, отсутствие системных побочных явлений.

Примером лекарственных средств третьего поколения могут быть липосомы, имеющие вектор или нацеливающее устройство, и магнитоуправляемые микрокапсулы.

Липосомы -- это микрокапсулы из фосфолипидов. Впервые получены Бэнхемом и Хорном в Кембриджском университете (Англия) в 1964-65 годах из яичного лецитина и холестерина.

Строение липосом весьма близко к строению биомембран. Они представляют собой замкнутые сферические структуры с жидким содержанием, ограниченным одним или несколькими липидными бислоями. Липосомы могут быть получены также из синтетических амфифильных веществ и мембранных экстрактов.

Наиболее известная технологическая схема получения липосом состоит в следующем. Фосфолипиды или их смеси растворяют в органическом растворителе. Растворитель выпаривают. Липиды образуют тонкий слой на стенках колбы. Затем в колбу добавляют буферный раствор с растворенным в нем лекарством и интенсивно встряхивают, пока слой липидов не сойдет со стенок. При этом образуются мультиламеллярные липосомы. Часть лекарства оказывается во внутреннем водном пространстве липосом. Концентрация липидов составляет 5-50 мг/мл. Размер липосом можно варьировать, обрабатывая дисперсию ультразвуком, или продавливая через мембранные фильтры с размером пор в несколько сот нанометров, или многократно замораживая и размораживая. При этом меняется объем внутреннего пространства и количество липидных бислоев. Для отделения липосом от не включенного внутрь лекарственного вещества используют гельфильтрацию, ионообменную хроматографию, диализ, осаждение или флотацию в центрифуге.

Отличительной особенностью липосом является их способность всасываться из желудочно-кишечного тракта в кровь целыми, неразрушающимися. Внутрь липосом можно ввести лекарственные вещества. После всасывания липосомы в основном захватываются органами РЭС -- печенью, селезенкой и костным мозгом. С помощью вектора можно «заставить» липосомы концентрироваться в нужных тканях или клетках. Таким образом, липосомы можно рассматривать как средство доставки лекарственных веществ в нужное место. После попадания в клетки ферменты липосом клеток раскрывают липосомы, и из них высвобождаются лекарственные вещества.

Липосомы из природных фосфолипидов нестабильны и самопроизвольно разрушаются через несколько дней. Стабильные липосомы получают из метилакрилатных, диеновых, диациленовых липидов и ли-

пидных аналогов при облучении ультразвуком. Происходит полимеризация липидов.

Стабилизация липосом из синтетических липидов может быть достигнута с помощью полимеризации ненасыщенных липидов в плоскости мембраны.

По размеру различают:

Большие многослойные липосомы, БМЛ – 0,1-3 мкм,

Большие однослойные липосомы, БОЛ – 0,2-3 мкм,

Малые однослойные липосомы, МОЛ – 0,02-0,05 мкм.

Для получения липосом нужного диаметра их облучают ультразвуком или продавливают через мембранные (поликарбонатные ядерные) фильтры с заданным размером пор.

Липосомы можно вводить не только *per os*, но и внутривенно, интратрахеально (аэрозоли), наружно.

При внутривенном введении БМЛ и БОЛ быстро исчезают из тока крови. За 30 мин. 50% липосом покидает кровяное русло. Период полувыведения составляет 2-4 часа. У МОЛ период полувыведения составляет 6 часов.

Липосомы, содержащие химиопрепараты, могут успешно использоваться для лечения микозов, вызываемых *Candida albicans*, *Aspergillus sp.* и *Micog sp.* Эти грибы персистируют в клетках РЭС и циркулирующих макрофагах. Макрофаги неспособны убивать внутриклеточно находящегося паразита.

Липосомные формы химиопрепаратов могут эффективно использоваться при лечении многих заболеваний, характеризующихся незаконченным фагоцитозом. К ним относятся туберкулез, хронические инфекции. Липосомы, содержащие рентгеноконтрастные вещества, можно эффективно использовать для диагностики заболеваний печени и селезенки.

В липосомы можно вводить противораковые препараты (адремицин, метотрексат). Положительный эффект связан с направленным транспортом и пролонгированием действия. Гидрокортизон в липосомах пролонгированно подавляет воспалительные реакции при артрите. В мазах липосомы действуют как депо, медленно высвобождая лекарственное вещество.

Безвекторные липосомы можно использовать для доставки в организм ферментов глюкоцереброзидазы или амилогликозидазы при их врожденном отсутствии. Свободные ферменты при внутривенном введении не могут проникнуть в лизосомы клеток печени. А липосомы с этими ферментами захватываются клетками печени и доставляют вышеука-

занные ферменты внутрь клеток для лечения болезни Гоше или гликогеноза типа II.

Наиболее эффективны липосомы, нагруженные препаратами сурьмы или мышьяка, для лечения лейшманиоза – тяжелого тропического заболевания. Такие препараты убивают паразитов, обитающих в лизосомах клеток РЭС. Удастся снизить дозу сурьмы и мышьяка в 800-1000 раз. Даже пустые, без лекарственных веществ липосомы эффективны при тяжелой ишемии. Предотвращают падение артериального давления и летальный исход путем адсорбции на своей поверхности продуктов распада пептидов и белков. Происходит внутрисосудистая гемоадсорбция.

Направленный транспорт липосом может осуществляться путем изменения pH или температуры органов-мишеней. При воспалении температура мишени может повышаться до 41°C. Это приводит к быстрому вытеканию содержимого липосом, полученных из дипальмитоилфосфатидилхолина. Зону мишени можно разогреть с помощью микроволнового излучения.

Ацидоз характерен для зон воспаления и ряда опухолей. pH снижается с 7,4 до 6,0. Липосомы, содержащие pH-чувствительные оболочки из пальмитоилглицерина или олеиновой кислоты с фосфатидилдипальмитаноламином, быстро освобождают лекарственные вещества.

В липосомы можно ввести ферриты и концентрировать их в нужном месте с помощью внешнего магнитного поля.

Универсальным методом придания липосомам направленности действия является присоединение к липосоме вектора.

Существует 5 способов связывания белков-векторов с мембраной липосом:

- адсорбция,
- встраивание при озвучивании,
- ковалентное связывание,
- связывание гидрофобизованного белка-вектора,
- связывание белка-вектора через полимер.

Поверхностные мембраны клеток различных органов обладают уникальным составом и содержанием фосфолипидов и ганглиозидов. Фосфолипид-ганглиозидные липосомы преимущественно связываются с теми органами, из липидов которых они были получены, и значительно меньше связываются с другими тканями. Например, фосфолипид-ганглиозидные липосомы из липидов сердца в основном концентрируются в сердце, из печени – концентрируются в печени, из легких - в легких и т.д.

Максимально приближая липидный состав липосом к составу плазматических мембран клеток-мишеней, можно повысить средство

липосом к тому или иному органу. Это позволит избирательно адресовать лекарственные вещества липосом в нужные органы.

В начале 70-х годов XX века предложено использовать в качестве носителей лекарств эритроциты.

Эритроцит человека имеет форму двояковогнутого диска диаметром 7-8 мкм и толщиной 1,5-2 мкм.

Эритроциты можно вскрыть, нагрузить лекарственными веществами, закрыть и снова ввести в кровотоки. Эритроцит как носитель лекарства биосовместим и биодеградируем.

Нативный эритроцит живет в организме 120 дней. Эритроцит, нагруженный лекарственным веществом, циркулирует в крови 10-20 дней.

Методы нагрузки эритроцитов подразделяются на 2 вида: использование гипотонического лизиса и применение электрического пробоя мембраны.

При гипотоническом лизисе эритроцит помещают в раствор, осмотическое давление которого ниже, чем содержимого эритроцита. Вследствие этого скорость входа молекул воды в эритроцит превышает скорость выхода. Внутренний объем клетки начинает увеличиваться. Эритроцит приобретает шарообразную форму. Если к этому моменту осмотическое давление внутри и снаружи не сравняется, то дальнейший вход воды приводит к нарушению целостности мембраны и образованию в ней пор размером от десятков ангстрем до 1-2 мкм.

После того как нагрузками веществами, присутствующими в растворе, закончилась (обычно это несколько минут), осмотичность среды восстанавливают до исходного уровня добавлением концентрированного раствора и инкубируют суспензию эритроцитов при 37° С. Эта процедура приводит к закрытию пор и восстановлению целостности мембраны.

Метод нагрузки эритроцитов с использованием электрического пробоя мембраны. Суспензию эритроцитов вместе с нагружаемым веществом при 4° С помещают в ячейку с двумя электродами, к которым прикладывают импульс в несколько кВ/см² длительностью от нескольких до нескольких десятков микросекунд. После инкубации поры закрывают при 37° С. Размер пор зависит от напряженности поля и длительности импульса.

Эритроцит может освобождать лекарственное вещество при вскрытии. Однако, если эритроцит нагружен ферментами аспарагиназой или уреазой, то фермент должен функционировать внутри эритроцита. В этом случае ферменты оказываются защищенными от захвата печенью, контакта с компонентами иммунной системы, действия ингибиторов протеаз.

Для направленного транспорта лекарственных веществ, заключенных в эритроциты, к ним, как и к липосомам, присоединяют вектор

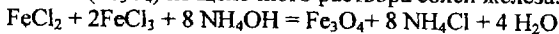
путем адсорбции белка в присутствии треххлористого хрома, ковалентного пришивания и т.п. Для этой цели используют также магнитоуправляемые эритроциты.

Коллоидные частицы магнетита или феррита размером 10-20 нм способны проникать внутрь эритроцита через поры, индуцируемые электрическим пробоем мембраны. При напряженности поля 15 кВ/см^2 и длительности разряда 50 мксек частицы феррита проникают в эритроциты и связываются с поверхностью мембраны эритроцита. Включение частиц магнетита во внутренний объем эритроцита можно осуществить за счет гипотонического гемолиза путем инкубирования клеток в магнитной жидкости. Около 70% магнитных эритроцитов после внутривенного введения можно сконцентрировать постоянным магнитом в различных участках организма. Можно магнитные частицы покрыть молекулами нейтрального белка и присоединить к поверхности эритроцита. Для концентрирования магнитных эритроцитов нужны сравнительно сильные магнитные поля.

В общем виде в широком понимании к магнитоуправляемым носителям предъявляются следующие требования:

- размер микросфер не должен превышать несколько мкм, чтобы они могли свободно проходить через капилляры и не вызывать эмболии,
- магнитные носители должны обладать достаточным магнитным моментом в технически достижимых полях для обеспечения возможности удерживания в кровотоке при его физиологических параметрах,
- магнитные носители должны нести достаточное количество лекарства,
- организм не должен перегружаться магнитным материалом,
- скорость высвобождения лекарства должна быть регулируемой,
- поверхностные свойства магнитных носителей должны быть биосовместимыми и не антигенными,
- магнитные носители должны быть биодegradуруемыми, продукты распада должны быть минимально токсичными и быстро выводиться из организма.

Магнитные жидкости (феррожидкости) получают путем осаждения магнетита (Fe_3O_4) из щелочного раствора солей железа:



Образуется осадок высокодисперсных частиц магнетита. При получении магнитной жидкости добавляют поверхностно-активное вещество, которое адсорбируется на частицах магнетита и препятствует их агрегации. Дисперсионной средой является вода или органические растворители.

Получают феррожидкости на вазелиновом или растительном масле для диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, язв желудка, закрытия кишечных свищей и как рентгеноконтрастное средство при содержании магнетита не менее 15 %.

Для скорейшего заживления пораженной слизистой желудка (язва) используют магнитные жидкости на органической основе (винилин, растительное масло и т.п.). Для удержания феррожидкости на пораженной стенке желудка требуется приложить слабое магнитное поле с градиентом примерно 30 Э/см (эрстед на см).

Для концентрирования и удерживания лекарственных препаратов в легких разрабатываются и применяются магнитные аэрозоли, содержащие противомикробные вещества в смеси с магнитной жидкостью.

Принципиально возможно растворение тромбов с помощью магнитной жидкости с фибринолизинном.

Ферромагнитные жидкости после приложения внешнего магнитного поля можно сконцентрировать в области опухоли. Воздействуя высокочастотным магнитным полем, можно осуществить локальный нагрев, так как известно, что злокачественные клетки погибают при 43 °С, тогда как для нормальных клеток эта температура еще не опасна.

Магнитные микрокапсулы. Водную смесь белка или полисахарида с лекарственным веществом и мелкодисперсным магнетитом с размером частиц 5-20 мкм эмульгируют в растительном масле, затем эмульсию нагревают выше 100 °С. При этом вода испаряется из эмульсионных капелек. Частицы коагулируют. Их отделяют центрифугированием или магнитным осаждением. Отмывают от масла этиловым эфиром. В этом случае лекарственное вещество должно быть термостабильным. Вместо термообработки белок может быть сшит поперечными связями с помощью бифункциональных реагентов. Варьируя концентрацию сшивок, можно регулировать скорость диффузии лекарственного вещества.

Недостатком магнитоуправляемых микросфер является их тенденция к агрегированию (часто необратимому) в магнитном поле. Однако этот недостаток можно использовать в медицине для преднамеренного тромбирования аневризм, либо для окклюзии сосудов, питающих участок ткани с прогрессирующей опухолью. Магнитные микросферы быстро выводятся из кровеносного русла, захватываются печенью, селезенкой и в целом РЭС.

ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ БИОТЕХНОЛОГИИ (БИОХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА)

Известны 3 способа получения лекарственных и вспомогательных веществ – это выделение из окружающего мира (натрия хлорид, вазелин, дигитоксин и др.), химический синтез (стрептоцид, новокаин, димедрол и др.), биохимический синтез (пенициллин, декстран, витамин В₁₂ и др.).

Биохимический синтез или биотехнология является важным современным направлением научно-технического прогресса. Кроме фармацевтической промышленности, биотехнология используется в пищевой, сельскохозяйственной, энергетической и других отраслях промышленности. В настоящее время в мире работают более 2000 фирм, производящих различные продукты биотехнологическим методом.

Из лекарственных средств в настоящее время биотехнологией производится большое количество тетрациклинов, β-лактамных, аминогликозидных, макролидных, полиеновых антибиотиков; цитостатиков: даунорубидина, актиномицетина; инсулина, альфа-, бета- и гамма-интерферона, интерлейкина 1 и 2, гормона роста, стероидных гормонов; простых спиртов и карбоновых кислот (лимонной, молочной и их солей), декстрана, амилазы, протеиназы, стрептокиназы, L-аспарагиназы, пенициллиназы, аминоклазазы; витаминов С, В₁, В₁₂, Е, D, РР, рибофлавина; ингибиторов ферментов; алкалоидов спорыньи; салициловой кислоты из нафталина и мн. др. Биотехнологией получают значительное количество вакцин (против гепатита, лишаев) и диагностических средств (пробы нуклеиновых кислот, моноклональные антитела).

Объем мирового производства в год составляет примерно от 10 тонн (витамин В₁₂, или алкалоиды спорыньи) до 100000 тонн – антибиотики, из них пенициллины составляют 35000 тонн.

Биохимический синтез осуществляется в основном с помощью специальных штаммов микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности (ферментов и др.). Методом генной инженерии создают специальные штаммы микроорганизмов для синтеза нужных веществ с экономически выгодным выходом. Нужный ген выделяют или синтезируют и внедряют в клетку-хозяина не только микробного, но и растительного или животного происхождения. Сравнительно недавно стали культивировать для этой цели клетки лекарственных растений в виде каллусных клеток. Фрагменты тканей органов высших растений обрабатывают дезинфицирующим раствором, промывают водой и помещают в раствор

ферментов (целлюлаза, пектиназа). Клеточные стенки разрушаются, и образуются «голые» клетки – протопласты. Их помещают на стерильные агаровые питательные среды, образуются новые клеточные стенки, клетки начинают делиться, и через 4-6 недель образуется каллусная ткань (каллус). Эту ткань переносят на свежую питательную среду. После ряда делений каллусные клетки дифференцируются, и начинается обычный цикл развития растения.

Таким образом, на биотехнологическом предприятии осуществляется хранение производственных штаммов культуры (инокулята) и их реактивация. Обеспечивается чистота культуры и наработка инокулята для начала технологического процесса.

Технологический процесс получения лекарственных веществ биотехнологией состоит из следующих стадий:

1. Выращивание биомассы (культивирование клеток и тканей на или в питательной среде).
2. Разделение биомассы и культуральной жидкости.
3. Извлечение действующих веществ.
4. Очистка действующих веществ.
5. Изготовление лекарственного средства в виде различных лекарственных форм (порошков, растворов, суспензий, таблеток и др.).

Выращивание биомассы проводят в биотехнологических реакторах – ферментаторах (рис. 3.124 и 3.125).

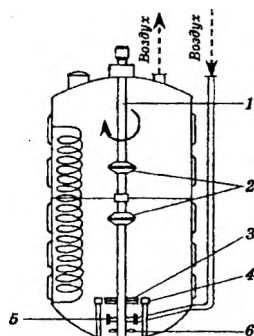


Рис. 3.124. Схема ферментатора для глубинного культивирования.
1 — вал; 2, 3, 6 — мешалки; 4 — статор; 5 — барботер.

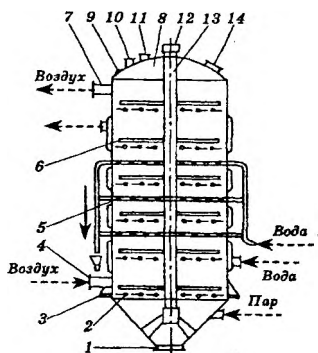


Рис. 3.125. Схема аппарата для поверхностного выращивания пленок.

1 — люк для выгрузки; 2 — валик секции; 3 — опора; 4 — коллектор стерильного воздуха; 5 — змеевик; 6 — лопасть мешалки; 7 — коллектор отработанного воздуха; 8 — крышка; 9 — бобышка манометра; 10 — штуцер; 11 — воздушник; 12 — шестерня привода вала; 13 — вал; 14 — люк для загрузки

Это основная стадия биотехнологического процесса. Она может проходить в анаэробных и аэробных условиях, без соблюдения стерильности и в строго асептических условиях, на твердых или жидких средах путем поверхностного или глубинного выращивания биомассы.

Культивирование микроорганизмов-продуцентов происходит на средах сложного и зачастую весьма непостоянного состава. Все они содержат источник азота в виде белков, пептидов или свободных аминокислот. Чаще других для ферментации в настоящее время применяют кукурузный экстракт, соевую, арахисовую или кукурузную муку, хлопковый жмых. Одной из важнейших составных частей сред для культивирования микроорганизмов являются углеводы, которые используются для синтеза клеточных структур и являются одновременно источниками энергии, в частности, углеводы обеспечивают построение углеродной структуры молекулы большинства антибиотиков. Наиболее часто в промышленном производстве применяют глюкозу и крахмал. Существенное значение на процесс ферментации оказывают концентрации отдельных компонентов в средах и их взаимное соотношение. От концентрации компонентов среды зависит время ферментации. Поэтому в последнее

десятилетие заметно проявляется тенденция к увеличению концентрации питательных веществ в средах с целью повышения выхода продуктов ферментации. В настоящее время культивирование микроорганизмов осуществляется в периодическом, полунепрерывном (с подпиткой субстратом) и непрерывном режимах.

В небольших производствах используется периодический способ стерилизации питательной среды как непосредственно в ферментаторах, так и в паровых стерилизаторах ГПСД-1700. Для стерилизации больших объемов жидких питательных сред используют непрерывный способ тепловой стерилизации. Питательную среду подают в стерилизующую колонну, нагревают ее острым паром до температуры 125^oC через щелевидные отверстия внутреннего паропровода. Затем среду подают в реактор-выдерживатель температуры на 10 мин, охлаждают в змеевиковых холодильниках и перекачивают в ферментатор.

Очистку воздуха или смеси газов (кислород, азот и др.) от механических примесей и микробов осуществляют в установках, содержащих компрессор, теплообменник, ресивер, брызгоулавливатель, масляный фильтр, предфильтр и стерилизующий фильтр типа НЕРА.

При подаче стерильного воздуха или смеси газов с кислородом в питательную среду в ферментаторах происходит интенсивное пенообразование.

Чрезмерное вспенивание ограничивает полезную емкость аппарата, приводит к потере культуральной жидкости, уходящей с пеной из аппарата. Приходится снижать подачу воздуха и интенсивность перемешивания, что отрицательно сказывается на развитии продуцента и биосинтезе. Однако иногда пенообразование используется в флотационном процессе для концентрирования дрожжей или спор бактерий из биомассы.

Для гашения пен используются следующие методы (по Р.Д. Соиферу).

1. Устранение вспенивателей и воздействие на пену физикохимическими средствами: создание сред с пониженным пенообразованием, удаление вспенивателей из раствора, добавление веществ, связывающих пенообразователи в неактивные комплексы, добавление ПАВ, уменьшающих прочность пенных пленок.
2. Разрушение пен механическими и аэродинамическими способами.
3. Акустическое пеногашение колебаниями звуковой и ультразвуковой частоты.
4. Термическое пеногашение острым паром или через нагретую поверхность.

5. Электрическое пеногашение.

6. Стабилизация уровня пены путем временного уменьшения подачи воздуха, прекращения перемешивания, вывода избыточной пены из аппарата.

Может использоваться комбинация этих методов. Наиболее часто прибавляют в питательную среду химические пеногасители: 1) растительные и животные жиры – подсолнечное, льняное, кокосовое, пальмовое масло, говяжий или свиной жир; 2) кремнийорганические соединения – полидиметилсилоксан; 3) высшие жирные спирты и их производные и 4) углеводороды – вазелиновое масло.

Для глубинного культивирования используются ферментеры, представляющие собой вертикальные сварные металлические реакторы с эллиптическим днищем и крышкой. Аппараты снабжены турбинной мешалкой, барботером, змеевиком или рубашкой и отражательными перегородками. На крышке ферментера имеются штуцеры, к которым подведены линии входа воздуха от аэрозольного фильтра, линия выхода воздуха, линия для питательной среды, посевная линия от посевных аппаратов, линия подачи пеногасителя и трубопровод для перекачивания жидкости из аппарата в сборник культуральной жидкости. На боковой стенке имеется штуцер для отбора проб культуральной жидкости. Успешная работа на ферментерах возможна лишь в том случае, если они оснащены системами контроля и регулирования температуры, давления, скорости потока газа (воздуха), частоты вращения мешалки, контроля пенообразования, вязкости, pH, окислительно-восстановительного потенциала, химических показателей субстрата и продукта, системами дозирования субстрата. Ферментеры имеют системы проверки стерильности и обеззараживания выхлопного воздуха. Аппараты самых последних марок оснащаются системами регистрации массы жидкости в ферментере, а также системами измерения количества растворенного кислорода и углекислого газа.

Наиболее перспективным направлением научных разработок в области микробиологической ферментации является биосинтез различных продуктов с помощью живых иммобилизованных клеток и ферментов. Такая технология уже разработана для получения лимонной кислоты, этилового спирта и некоторых ферментов. В настоящее время ведутся разработки по применению иммобилизованного мицелия для биосинтеза антибиотиков. С помощью иммобилизованных микроорганизмов уже получены пенициллин, тетрациклин и ряд алкалоидов спорыньи. При этом методе существенно увеличивается активность биосинтеза, клетки растут только на гранулах геля и не растут в ферментационной

жидкости, что значительно облегчает выделение продуктов биосинтеза; возможно также продление активной фазы биосинтеза.

Живые клетки заключают в гели из полиакриламида, альгината кальция или модифицированной целлюлозы. Биореакторы, в которых ведут ферментацию с помощью иммобилизованных клеток, аналогичны описанным выше ферментерам для глубинного культивирования микроорганизмов. Разработана также новая конструкция ферментеров горизонтального типа, в которых используется метод псевдооживления.

В ФРГ завершены разработки нового метода получения L-аспарагиновой кислоты с помощью иммобилизованных клеток путем стереоизбирательного аминирования фумаровой кислоты при использовании клеток *E. coli*, заключенных в полиакриламидный гель. Этот метод на 60 % дешевле метода получения L-аспарагиновой кислоты, применяющийся в настоящее время, а выход целевого продукта необычно высок (до 179,6 г/л в пересчете на источник углерода, или 90 %).

Полученная биомасса может иногда использоваться непосредственно для получения вакцин, лечебных и диагностических бактериофагов. В большинстве случаев интересующие нас лекарственные вещества накапливаются в среде выращивания, или в клетках культуры, или там и там. В зависимости от этого извлечение действующих веществ проводится различными способами.

Разделение жидкой питательной среды и клеточной культуры осуществляют путем седиментации, центрифугирования, различных способов фильтрации, включая ультрафильтрацию и обратный осмос. В ряде случаев твердую и жидкую фазу подвергают высушиванию различными способами.

Извлечение и очистку действующих веществ проводят физическими и физико-химическими методами, аналогичными тем, которые применяются при производстве новогаленовых или органолептических препаратов.

Для этого используют различные методы экстрагирования, осаждения, мембранного фильтрации, диализа и электродиализа, адсорбции, абсорбции, хемосорбции. Широко используют адсорбционно-хроматографические методы (ионообменную хроматографию, гелефильтрацию, гидрофобную хроматографию, афинную хроматографию), методы и схемы кристаллизации.

Максимально очищенные, с высокой активностью лекарственные средства биотехнологического происхождения выпускаются чаще всего в виде стерильных порошков путем лиофильной или распылительной сушки максимально очищенных растворов.

Часть четвертая

ТЕСТЫ

1. Фармацевтическая технология - это:

1) система научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе лекарственных средств, а также об организации фармацевтической службы

2) наука о теоретических основах и методах производства лекарственных средств.

2. Первая аптека в Республике Беларусь была открыта в городе:

1) Минске

2) Витебске

3) Пинске

4) Бресте

5) Гродно.

3. GMP - это:

1) технологический документ, по которому осуществляется процесс производства лекарственных средств

2) система требований по организации производства и контролю качества лекарственных средств.

4. Выберите, какие сокращенные наименования нормативной документации относятся к лекарственным средствам?

1) ФС

2) ВФС

3) ОФС

4) ТУ.

5. Выберите, что относится к биофармацевтическим факторам:

1) физическое состояние лекарственного вещества

2) химическая модификация лекарственного вещества

3) природа и концентрация вспомогательных веществ

4) вид лекарственной формы

5) характер технологических процессов.

6. Выберите методы определения биодоступности в опытах *in vivo*:

- 1) фармакокинетические
- 2) фармакодинамические
- 3) фармакогенетические.

7. Выберите, какие приборы можно использовать для определения теста "растворение" пероральных таблеток по ОФС 42-0003-00:

- 1) вращающаяся корзинка
- 2) качающаяся корзинка
- 3) приборы с мешалкой
- 4) приборы, моделирующие процессы всасывания в ЖКТ
- 5) приборы, описанные в Фармакопеях различных стран.

8. Выберите, какие метрологические характеристики весов зависят от длины коромысла:

- 1) чувствительность
- 2) верность
- 3) устойчивость
- 4) постоянство показаний.

9. Какие лекарственные формы относятся к свободным все-сторонне-дисперсным системам без дисперсионной среды?

- 1) растворы
- 2) порошки
- 3) мази
- 4) суппозитории
- 5) сборы.

10. Выберите, какие операции осуществляются при промышленном производстве порошков:

- 1) измельчение
- 2) классификация
- 3) смешивание
- 4) фасовка
- 5) упаковка.

11. Выберите, какой средний размер частиц по ГФ XI должны иметь порошки для внутреннего применения, если в нормативной документации не указана степень дисперсности?

- 1) 0,12 мм
- 2) 0,14 мм
- 3) 0,16 мм
- 4) 0,18 мм
- 5) 0,20 мм.

12. Можно ли использовать в производстве таблеток густой экстракт красавки?

- 1) да
- 2) нет.

13. Выберите, какими способами получают воду очищенную?

- 1) дистилляцией
- 2) ректификацией
- 3) обратным осмосом
- 4) экстракцией.

14. Выберите, какие виды процентов используются для выражения концентрации растворов лекарственных средств?

- 1) объемные проценты
- 2) массо-объемные проценты
- 3) массовые проценты.

15. Какие операции интенсифицируют процесс растворения твердых лекарственных веществ:

- 1) декантация
- 2) измельчение
- 3) перемешивание
- 4) нагревание

16. При изготовлении растворов глюкозы для инъекций учитывают ли массу кристаллизационной воды и адсорбционной влаги?

- 1) да
- 2) нет.

17. Используют ли комплексообразование при изготовлении растворов йода?

- 1) да
- 2) нет.

18. Выберите концентрации фармакопейных растворов хлористо-водородной кислоты:

- 1) 8,3 %
- 2) 25 %
- 3) 37 %.

19. Чем стабилизируют растворы пероксида водорода?

- 1) натрия сульфитом
- 2) натрия цитратом
- 3) натрия бензоатом
- 4) натрия метабисульфитом
- 5) не стабилизируют.

20. Жидкость Бурова - это:

- 1) раствор основного ацетата алюминия
- 2) раствор основного ацетата свинца
- 3) раствор калия ацетата

21. Укажите, растворы каких веществ фасуют в склянки оранжевого стекла?

- 1) йода
- 2) пероксида водорода
- 3) сахарозы
- 4) салициловой кислоты
- 5) ментола.

22. Содержит ли воду медицинский глицерин?

- 1) да
- 2) нет.

23. Какой концентрации используют этиловый спирт для приготовления раствора салициловой кислоты?

- 1) 50 %
- 2) 60 %
- 3) 70 %
- 4) 80 %
- 5) 90%.

24. Нужно ли использовать калия йодид для приготовления фармакопейного 5% спиртового раствора йода?

- 1) да
- 2) нет.

25. Используют ли растворы ВМС в производстве таблеток?

- 1) да
- 2) нет.

26. Выберите, какие из ПАВ являются ионогенными?

- 1) эмульгатор № 1
- 2) спены
- 3) карбоксиметилцеллюлоза
- 4) твины
- 5) эмульсионные воски.

27. С какой целью в пропись линимента бальзамического по Вишневскому введен аэросил?

- 1) повышения терапевтической эффективности линимента
- 2) повышения химической устойчивости линимента
- 3) повышения седиментационной устойчивости
- 4) снижения микробной контаминации.

28. Могут ли мази оказывать резорбтивное действие?

- 1) да
- 2) нет.

29. Выберите, с какой концентрации лекарственных веществ, суспензионные мази называются пастами?

- 1) 10 %
- 2) 15 %
- 3) 20 %
- 4) 25 %
- 5) 30 %.

30. Относятся ли полиэтиленоксидные мазевые основы к гидрофобным?

- 1) да
- 2) нет.

31. Эмульсионные воски используют для получения эмульсионных мазевых основ типа:
- 1) вода в масле
 - 2) масло в воде.
32. Консистентная эмульсия вазелина является эмульсией
- 1) первого рода
 - 2) второго рода.
33. Обладают ли полиэтиленоксидные основы осмотическим эффектом?
- 1) да
 - 3) нет.
34. Выберите фармакопейные показатели контроля качества мазей?
- 1) содержание лекарственных веществ
 - 2) структурно-реологическим параметры
 - 3) значение pH водных извлечений
 - 4) размер частиц лекарственных веществ
 - 5) внешний вид.
35. Какие суппозиторные основы относятся к гидрофобным?
- 1) ланоль
 - 2) бутироль
 - 3) твердый жир
 - 4) ГХМСТ
 - 5) ПЭО.
36. Какие лекарственные вещества снижают температуру плавления суппозиторий?
- 1) оксид цинка
 - 2) новокаин
 - 3) камфора
 - 4) хлоралгидрат
 - 5) левомицетин.

37. Выберите фармакопейные показатели контроля качества суппозиторий?

- 1) количественное содержание лекарственных веществ
- 2) температура плавления или время полной деформации
- 3) растворение
- 4) средняя масса
- 5) распадаемость.

38. Выберите, какие требования предъявляет ГФ XI к растворам для инъекций:

- 1) стерильность
- 2) стабильность
- 3) апиrogenность
- 4) отсутствие механических примесей
- 5) отсутствие токсичности.

39. Асептика - это:

- 1) комплекс мероприятий, направленных на предотвращение загрязнения продукта микроорганизмами
- 2) умерщвление в объекте или удаление из него микроорганизмов находящихся на всех стадиях развития.

40. Выберите, какие способы стерилизации описаны в ГФ XI?

- 1) термический
- 2) механический (мембранное фильтрование)
- 3) радиационный
- 4) химический
- 5) УФ-лучами.

41. Пирогенными веществами называются:

- 1) тела погибших микроорганизмов
- 2) продукты жизнедеятельности грам-отрицательных микроорганизмов
- 3) продукты жизнедеятельности грам-положительных микроорганизмов.

42. Испытанию на пирогенность подвергают инъекционные растворы объемом не менее:

- 1) 10 мл
- 2) 50 мл
- 3) 100 мл
- 4) 200 мл
- 5) 500 мл.

43. Какие лекарственные вещества по химическому строению подвергаются гидролизу?

- 1) гликозиды
- 2) соли слабых кислот и сильных оснований
- 3) соли слабых кислот и слабых оснований
- 4) углеводороды
- 5) соли сильных кислот и слабых оснований.

44. Уменьшить степень гидролиза растворов солей сильных оснований и слабых кислот можно прибавлением:

- 1) раствора кислоты хлористоводородной
- 2) раствора натрия гидроксида
- 3) раствора натрия гидрокарбоната
- 4) раствора трилона Б

45. Гидролиз растворов солей алкалоидов и синтетических оснований уменьшают прибавлением:

- 1) раствора кислоты хлористоводородной
- 2) раствора натрия гидроксида
- 3) раствора натрия гидрокарбоната
- 4) раствора натрия сульфита
- 5) раствора натрия хлорида.

46. Какие антиоксиданты прибавляют для стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ?

- 1) натрия сульфит
- 2) натрия сульфат
- 3) натрия метабисульфит
- 4) натрия гидрокарбонат
- 5) натрия цитрат.

47. Выберите растворы новокаина гидрохлорида, которые стабилизируют хлористоводородной кислотой?

- 1) 0,25 % раствор
- 2) 0,5 % раствор
- 3) 1,0 % раствор
- 4) 2,0 % раствор
- 5) 5,0 % раствор.

48. Выберите оптимальный режим термической стерилизации растворов глюкозы в ампулах по ГФ XI.

- 1) водяным паром при температуре 120°C
- 2) водяным паром при температуре 100°C .

49. Растворы с одинаковым осмотическим давлением называются:

- 1) гипотоническими
- 2) гипертоническими
- 3) нет правильного ответа.

50. К противошоковым препаратам относятся:

- 1) полиглюкин
- 2) реополиглюкин
- 3) аминокептид.

51. Промышленное производство лекарственных средств отличается от аптечного производства:

- 1) объемом производства
- 2) стандартизацией
- 3) сроками годности лекарственных средств
- 4) номенклатурой лекарственных средств
- 5) требованиями к качеству лекарственных форм.

52. Что относится к нормативной документации в производстве готовых лекарственных средств?

- 1) методические указания
- 2) фармакопейные статьи
- 3) временные фармакопейные статьи
- 4) технологические регламенты.

53. Сколько разделов содержит регламент производства лекарственных средств?

- 1) 8
- 2) 10
- 3) 12
- 4) 14
- 5) 16.

54. Сколько существует типов производственных регламентов?

- 1) 1
- 2) 2
- 3) 3
- 4) 4
- 5) 5.

55. Машины для измельчения классифицируют по:

- 1) способу измельчения материала
- 2) характеру рабочего инструмента
- 3) степени измельчения материала
- 4) производительности.

56. Выберите, какие из перечисленных механизмов являются обязательными составными частями машины?

- 1) передаточный механизм
- 2) исполнительный механизм
- 3) шатунно-кривошипный механизм
- 4) эксцентриковый механизм
- 5) винтовой механизм.

57. Выберите, какие механизмы преобразовывают вращательное движение в обратнопоступательное?

- 1) винтовой
- 2) шатунно-кривошипный
- 3) эксцентриковый
- 4) храповый
- 5) кулисный.

58. Какое из приведенных уравнений описывает передачу тепла теплопроводностью?

- 1) $Q = \lambda F \frac{(t_1 - t_2)}{\delta} \tau$
- 2) $Q = \alpha F(t_1 - t_2) \tau$
- 3) $Q = KF \Delta t.$

59. Выберите температуру, при которой вода имеет максимальную плотность:

- 1) 0 °C
- 2) 4 °C
- 3) 20 °C
- 4) 100 °C.

60. Какие из теплообменников относятся к поверхностным?

- 1) паровые рубашки
- 2) змеевиковые
- 3) кожухотрубные
- 4) скрубберы
- 5) бойлеры.

61. Какие из перечисленных аппаратов относятся к выпарительным?

- 1) шаровой
- 2) пленочный
- 3) трубчатый
- 4) центритерм
- 5) калорифер.

62. Какие из перечисленных явлений имеют место при выпаривании:

- 1) инкрустация
- 2) температурная депрессия
- 3) гидростатический эффект
- 4) пенообразование
- 5) брызгоунос.

63. Какие из приведенных сушилок являются контактными?

- 1) распылительная сушилка
- 2) сушилка с псевдооживленным слоем
- 3) вакуум-вальцовая сушилка
- 4) вакуум-сушильный шкаф
- 5) сублимационная сушилка.

64. К измельчителям ударного типа относятся:

- 1) молотковые мельницы
- 2) дезинтеграторы
- 3) дисмембраторы
- 4) струйные мельницы
- 5) вальцовые мельницы.

65. В шаровой мельнице используются следующие принципы измельчения:

- 1) удар
- 2) изрезывание
- 3) распиливание
- 4) истирание
- 5) раскалывание.

66. Какие сита характеризуются высокой частотой колебаний и малой амплитудой колебаний?

- 1) инерционные
- 2) гиационные
- 3) электромагнитные
- 4) барабанные.

67. В каких ситах при просеивании совмещаются два вида движения ситового полотна (круговое и возвратно-поступательное)?

- 1) качающихся
- 2) барабанных
- 3) электровибрационных
- 4) инерционных
- 5) гиационных.

68. Кем предложена объемная гипотеза измельчения?

- 1) Риттингером
- 2) Кирпичевым-Киком
- 3) Ребиндером.

69. Порошок солодкового корня сложный применяется как:

- 1) желчегонное
- 2) потогонное
- 3) слабительное
- 4) противоастматическое средство.

70. Выберите, какие ингредиенты входят в соль карловарскую искусственную:

- 1) натрия сульфат
- 2) натрия гидрокарбонат
- 3) калия хлорид
- 4) натрия хлорид
- 5) калия сульфат.

71. Лекарственное растительное сырье, входящее в состав курительного сбора "Астматол", измельчается до частиц размером:

- 1) 2 мм
- 2) 3 мм
- 3) 4 мм
- 4) 5 мм
- 5) 6 мм.

72. Лекарственное растительное сырье, входящее в состав сборов для ванн, измельчается до частиц размером:

- 1) 1 мм
- 2) 2 мм
- 3) 3 мм
- 4) 4 мм
- 5) 5 мм.

73. Лекарственное растительное сырье должно быть очищено от пыли просеиванием через сито с размером отверстий:

- 1) 0,1 мм
- 2) 0,16 мм
- 3) 0,2 мм
- 4) 0,3 мм
- 5) 0,4 мм.

74. В состав противоастматического сбора входят:

- 1) листья красавки
- 2) листья дурмана
- 3) листья белены
- 4) листья мать-и-мачехи
- 5) NaNO_3 .

75. Выберите способы перемешивания при изготовлении растворов:

- 1) механическое
- 2) акустическое
- 3) пульсационное
- 4) гравитационное.

76. Какие фильтры работают под давлением?

- 1) друк-фильтры
- 2) нутч-фильтры.

77. Методом электролиза получают:

- 1) свинцовый уксус
- 2) жидкость Бурова
- 3) жидкость Новикова

78. Таблетки по дисперсологической классификации представляют собой:

- 1) системы без дисперсионной среды
- 2) системы с твердой дисперсионной средой.

79. Выберите возможные способы применения таблеток.

- 1) внутреннее
- 2) наружное
- 3) сублингвальное
- 4) имплантационное
- 5) парентеральное.

80. Какие вспомогательные вещества относятся к разбавителям таблеток?

- 1) сахароза
- 2) лактоза
- 3) микrokристаллическая целлюлоза
- 4) карбоксиметилцеллюлоза
- 5) тропеолин 00.

81. Какие из перечисленных веществ относятся к разрыхлителям таблеток?

- 1) крахмал
- 2) аэросил
- 3) индигокармин
- 4) титана диоксид
- 5) маннит.

82. Какие из перечисленных веществ относятся к смазывающим (антиадгезионным) веществам таблеток?

- 1) каолин
- 2) стеариновая кислота
- 3) ПЭО
- 4) стеарат кальция.

83. Какие из перечисленных веществ относятся к скользящим веществам таблеток?

- 1) тальк
- 2) крахмал
- 3) аэросил
- 4) шеллак
- 5) метилцеллюлоза.

84. Какие вещества используются в таблеточном производстве в качестве связывающих?

- 1) Na-КМЦ
- 2) крахмал
- 3) желатин
- 4) МЦ
- 5) твин-80.

85. Выберите допустимое содержание в процентах твина-80 в таблетках?

- 1) 0,5
- 2) 1,0
- 3) 1,5
- 4) 2,0
- 5) 3,0.

86. Выберите максимально допустимое процентное содержание стеариновой кислоты и ее солей в таблетках по ГФ XI?

- 1) 0,5
- 2) 1,0
- 3) 1,5
- 4) 2,0
- 5) 3,0.

87. Какое максимально допустимое процентное содержание талька может быть в таблетках по ГФ XI?

- 1) 0,5
- 2) 1,0
- 3) 1,5
- 4) 2,0
- 5) 3,0.

88. Какое максимально допустимое процентное содержание аэросила может быть в таблетках по ГФ XI?

- 1) 1,0
- 2) 2,5
- 3) 5,0
- 4) 10,0

89. Выберите два наиболее важных технологических свойства таблетлируемого вещества:

- 1) сыпучесть
- 2) прессуемость
- 3) насыпная масса
- 4) гранулометрический состав
- 5) влагосодержание.

90. Каким образом увеличение влагосодержания влияет на сыпучесть порошков и гранулятов:

- 1) уменьшает сыпучесть
- 2) повышает сыпучесть
- 3) не оказывает влияния.

91. Какие из перечисленных лекарственных веществ подвергают прямому прессованию без добавления вспомогательных веществ:

- 1) натрия бромид
- 2) натрия хлорид
- 3) аммония бромид

92. Какие из перечисленных лекарственных веществ подвергают прямому прессованию с добавлением разрыхляющих и антиадгезионных веществ:

- 1) бромкамфора
- 2) гексаметилентетрамин
- 3) ПАСК-натрия
- 4) ацетилсалициловая кислота.

93. Выберите, какие из приведенных способов относятся к влажному гранулированию?

- 1) гранулирование в псевдооживленном слое
- 2) гранулирование сплывов
- 3) размол брикетов
- 4) распылительное высушивание.

94. Выберите, какие из приведенных способов относятся к сухому гранулированию?

- 1) компактирование
- 2) брикетирование
- 3) гранулирование в псевдооживленном слое
- 4) гранулирование в дражировочном котле.

95. Выберите, какие из приведенных способов подготовки сырья относятся к прямому прессованию?

- 1) смешивание препаратов с микрокристаллической целлюлозой
- 2) гранулирование в псевдооживленном слое
- 3) гранулирование в дражировочном котле
- 4) направленная кристаллизация лекарственных веществ.

96. Выберите, какие из грануляторов применяются для влажного гранулирования?

- 1) гранулятор модели 3027
- 2) сушилка - гранулятор СГ - 30
- 3) сушилка - гранулятор СМК (ИТМО)
- 4) прессгранулятор
- 5) мармеризер.

97. Выберите, какие грануляторы применяются для сухого гранулирования?

- 1) дражировочный котел
- 2) прессгранулятор
- 3) компактор
- 4) распылительная сушилка
- 5) гранулятор с псевдооживленным слоем.

98. Какие из таблеточных машин относятся к роторным?

- 1) ТП - 40
- 2) РТМ - 12
- 3) РТМ - 41
- 4) РТМ - 24
- 5) ТП - 1М.

99. Выберите различия в работе таблеточных машин КТМ и РТМ?

- 1) дозирование по объему
- 2) производительность
- 3) способ прессования.

100. Какие питатели-дозаторы используются в роторных таблеточных машинах?

- 1) рамочные
- 2) лопастные 2-х камерные
- 3) лопастные 3-х камерные.

101. Под действием каких сил порошок под давлением превращается в таблетку?

- 1) адгезии
- 2) когезии.

102. Выберите существующие способы нанесения пленочных покрытий на таблетки?

- 1) дражирование
- 2) прессование
- 3) псевдооживление.

103. Каким способом получают тритурационные таблетки?

- 1) прессованием
- 2) формованием.

104. Таблетки какого диаметра в мм должны иметь риску (насечку) по ГФ XI?

- 1) 7
- 2) 8
- 3) 9
- 4) 10
- 5) 11.

105. Сколько взвешивают таблеток для определения их средней массы?

- 1) 5
- 2) 10
- 3) 15
- 4) 20
- 5) 25.

106. Испытания однородности дозирования для таблеток без оболочки проводят при содержании лекарственного вещества, граммов:

- 1) 0,05
- 2) 0,04
- 3) 0,03
- 4) 0,02
- 5) 0,01 и менее.

107. Какое количество лекарственного вещества в процентах должно перейти в водный раствор за 45 минут при испытании таблеток без оболочек в приборе вращающаяся корзинка по ОФС 42-0003-00 "Растворение"?

- 1) 65
- 2) 70
- 3) 75
- 4) 80
- 5) 95.

108. Если нет указаний в ФС, с какой скоростью, об/мин по ОФС 42-0003-00 "Растворение" должна вращаться лопастная мешалка при испытании таблеток на растворение?

- 1) 50
- 2) 100
- 3) 150
- 4) 200.

109. Выберите максимальное количество таблеток каждой серии для испытания на растворение по ОФС 42-0003-00 "Растворение"?

- 1) 6
- 2) 12
- 3) 18

110. Сколько таблеток берут для испытания таблеток на истирание?

- 1) 3
- 2) 5
- 3) 10
- 4) 20.

111. Какова должна быть прочность таблеток на истирание, в процентах?

- 1) 80
- 2) 90
- 3) 95
- 4) 97.

112. Проверяют ли прочность на истирание у таблеток, покрытых оболочками?

- 1) да
- 2) нет.

113. Укажите время в минутах распадаемости обычных таблеток по ГФ XI:

- 1) 15
- 2) 20
- 3) 25
- 4) 30.

114. Укажите время в минутах распадаемости таблеток, покрытых оболочками:

- 1) 10
- 2) 15
- 3) 20
- 4) 25
- 5) 30.

115. Выберите максимальное время в минутах распадаемости кишечнорастворимых таблеток в щелочной среде по ГФ ГФХI:

- 1) 30.
- 2) 45
- 3) 60.

116. Выберите максимальное количество таблеток по ГФ XI для испытания распадаемости:

- 1) 6
- 2) 9
- 3) 12
- 4) 15
- 5) 18.

117. Для упаковки таблеток применяют:

- 1) контурно-ячеистую упаковку
- 2) стеклянную тару
- 3) контурно - безъячеистую упаковку.

118. Отклонение в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать:

- 1) $\pm 5\%$
- 2) $\pm 10\%$
- 3) $\pm 15\%$.

119. Время распадаемости гранул при отсутствии указаний в частных статьях должно быть не более:

- 1) 15 мин
- 2) 30 мин
- 3) 60 мин.

120. Количество талька в драже должно быть в процентах не более:

- 1) 3 %
- 2) 10 %.

121. Количество стеариновой кислоты в драже должно быть в процентах не более:

- 1) 1 %
- 2) 3 %
- 3) 10 %.

122. Драже должны распадаться в течение не более, мин:

- 1) 15
- 2) 30
- 3) 60.

123. Масса драже должна быть не более, г:

- 1) 1,0
- 2) 1,5
- 3) 2,0.

124. Колебания в массе отдельных драже не должны превышать, процентов:

- 1) ± 5
- 2) ± 10
- 3) ± 15
- 4) ± 20 .

125. Являются ли спансулы пролонгированной лекарственной формой:

- 1) да
- 2) нет.

126. Капсулы применяется:

- 1) внутрь
- 2) наружно
- 3) вагинально
- 4) инъекционно.

127. В состав массы для приготовления капсул входят:

- 1) вода
- 2) желатин
- 3) натрия хлорид
- 4) глицерин
- 5) консерванты.

128. Используют ли красители в производстве капсул?

- 1) да
- 2) нет.

129. В желатиновые капсулы помещают:

- 1) порошки
- 2) гидрофобные жидкости
- 3) гидрофильные жидкости.

130. Желатиновые капсулы получают методом:

- 1) погружения (макания)
- 2) капельным
- 3) гранулирования
- 4) прессования.

131. Выберите требования, предъявляемые к капсулам:

- 1) поверхность должна быть гладкой
- 2) стенки капсул должны быть прозрачными, не окрашенными
- 3) оболочка не должна содержать воздушных включений
- 4) оболочка не должна содержать механических включений
- 5) в составе оболочки не должно быть консервантов.

132. Твердые желатиновые капсулы могут иметь вместимость,

мл:

- 1) 1,50
- 2) 0,95
- 3) 1,37
- 4) 0,21
- 5) 0,13.

133. Качество капсул оценивают по следующим показателям:

- 1) средняя масса
- 2) однородность дозирования
- 3) распадаемость
- 4) растворение
- 5) прочность.

134. Капсулы, предназначенные для внутреннего применения, должны распадаться в течение не более, мин:

- 1) 15
- 2) 20
- 3) 30.

135. Производство желатиновых капсул методом макания состоит из следующих стадий:

- 1) приготовление желатиновой массы
- 2) формование капсул
- 3) наполнение и запайка
- 4) сушка капсул.

136. Подвергают ли желатиновые капсулы испытанию на растворение?

- 1) да
- 2) нет.

137. Микрокапсулирование - технологический процесс покрытия оболочкой веществ:

- 1) твердых
- 2) жидких
- 3) газообразных.

138. Содержание действующих веществ в микрокапсулах может составлять в процентах:

- 1) 15
- 2) 50
- 3) 75
- 4) 99.

139. Микрокапсулы могут выпускаться в виде лекарственных форм:

- 1) порошков
- 2) таблеток
- 3) суспензий.

140. Методами микрокапсулирования являются:

- 1) коацервация
- 2) напыление в псевдооживленном слое
- 3) полимеризация
- 4) погружение
- 5) поликонденсация.

141. По медицинскому назначению пластыри классифицируют:

- 1) эпидерматические
- 2) эндерматические
- 3) диадерматические.

142. Относятся ли горчичники к каучуковым пластырям?

- 1) да
- 2) нет.

143. К стадиям технологического процесса производства горчичников относятся:

- 1) обезжиривание семян методом холодного прессования
- 2) обезжиривание семян методом циркуляционной экстракции
- 3) приготовление горчичной массы
- 4) гранулирование
- 5) стандартизация.

144. В производстве пластырей применяется аппаратура:

- 1) клеепромасочная машина
- 2) камерно-петлевая сушильная установка
- 3) аэрофонтанная сушилка
- 4) установка УСПИ-1

145. К жидким пластырям относятся:

- 1) коллодий
- 2) клей БФ-6
- 3) клеол
- 4) линетол.

146. Оптимальная концентрация сахара в сахарном сиропе в процентах:

- 1) 56
- 2) 60
- 3) 64
- 4) 68.

147. Сахарный сироп фильтруют в:

- 1) холодном виде
- 2) горячем виде
- 3) полуохлажденном состоянии.

148. Сахарный сироп стандартизируют по:

- 1) pH
- 2) плотности
- 3) цветности
- 4) показателю преломления.

149. Пертуссин состоит из:

- 1) экстракта чабреца
- 2) бромида калия
- 3) сахарного сиропа
- 4) экстракта ревеня
- 5) спирта этилового.

150. При приготовлении какого сиропа используется инвертация сахара?

- 1) малинового
- 2) алоэ с железом
- 3) сиропа ревеня
- 4) ипекакуаны
- 5) вишневого.

151. Какой сироп используется при лечении гипохромных анемий:

- 1) сахарный
- 2) вишневый
- 3) сироп алоэ с железом
- 4) пертуссин
- 5) холосас.

152. С какой целью в медицине используется пертуссин?

- 1) как отхаркивающее средство
- 2) как потогонное средство
- 3) при холециститах
- 4) при гепатите
- 5) при лечении анемий.

153. С какой целью в медицине используется холосас?

- 1) как витаминное средство
- 2) как желчегонное средство
- 3) при лечении анемий.

154. Выберите основы для промышленного производства мазей:

- 1) вазелин
- 2) сплавы углеводов
- 3) желатин
- 4) бентонит
- 5) силиконы.

155. В производстве мазей в промышленных условиях используют аппаратуру:

- 1) котлы с паровой рубашкой
- 2) перколяторы
- 3) смесители
- 4) гомогенизаторы
- 5) якорные мешалки.

156. Основными стадиями производства мазей в промышленных условиях являются:

- 1) подготовка основы
- 2) введение в основу лекарственных веществ
- 3) гомогенизация
- 4) стандартизация
- 5) фасовка

157. При промышленном производстве эмульсий и суспензий используют:

- 1) механическое перемешивание фаз
- 2) диспергирование твердой фазы в жидкой среде
- 3) ультразвуковое диспергирование
- 4) ремацерацию
- 5) высаливание.

158. Для получения суспензий-концентратов при производстве суппозиториев используется:

- 1) ротационно-зубчатый насос
- 2) трехвальцовую мазетерку.

159. По каким показателям оценивают качество гидрофобной суппозиторной основы после сплавления компонентов в промышленных условиях?

- 1) по температуре плавления
- 2) по растворимости
- 3) по однородности.

160. На каком из автоматов в заводских условиях происходит одновременно выливание и упаковка свечей?

- 1) "Франко-Креспи"
- 2) "Servac-200 S"
- 3) "Drycota".

161. Из каких стадий состоит промышленное производство суппозитория?

- 1) приготовление основы
- 2) введение в основу лекарственных веществ
- 3) формование свечей
- 4) фасовка и упаковка.

162. Растворением эфирного масла в воде получают:

- 1) горькоминдальную воду
- 2) спиртовую воду кориандра
- 3) мятную воду
- 4) укропную.

163. Какая ароматная вода используется в качестве болеутоляющего средства?

- 1) горькоминдальная вода
- 2) спиртовая вода кориандра
- 3) мятная вода
- 4) укропная вода.

164. Какое из перечисленных ниже технологических свойств растительного сырья оказывает наиболее существенное влияние на полноту экстрагирования действующих веществ?

- 1) степень измельчения
- 2) пористость
- 3) влажность
- 4) поглощательная способность сырья
- 5) доброкачественность.

165. Какое из приведенных ниже свойств экстрагентов является наиболее важным для получения устойчивых жидких фитопрепаратов?

- 1) полярность
- 2) селективность
- 3) вязкость
- 4) бактериостатичность
- 5) индифферентность.

166. Какое из приведенных уравнений описывает конвективную диффузию лекарственных веществ:

1) $\frac{dM}{d\tau} = -DF \frac{dc}{dx}$

2) $\frac{dM}{d\tau} = -\beta Fdc$

167. Скорость молекулярной диффузии зависит от:

- 1) температуры
- 2) вязкости среды
- 3) радиуса диффундируемых частиц
- 4) площади межфазной поверхности
- 5) давления.

168. Выберите методы экстрагирования для получения настоек:

- 1) мацерация
- 2) ремацерация
- 3) перколяция
- 4) реперколяция
- 5) циркуляционная экстракция.

169. Мацерацию можно ускорить:

- 1) измельчением сырья
- 2) делением экстрагента на части
- 3) циркуляцией экстрагента
- 4) охлаждением
- 5) нагреванием.

170. На сколько частей оптимально следует делить экстрагент при получении настоек методом ремацерации?

- 1) 2
- 2) 3
- 3) 4
- 4) 5
- 5) 6.

171. Какая из настоек готовится методом растворения экстракта?

- 1) настойка белладонны
- 2) настойка пустырника
- 3) настойка чилибухи
- 4) настойка строфанта
- 5) настойка валерианы.

172. Какие из перечисленных настоек готовятся в соотношении 1:10?

- 1) настойка валерианы
- 2) настойка ландыша
- 3) настойка мяты
- 4) настойка красавки
- 5) настойка пустырника.

173. Укажите минимальную концентрацию спирта этилового, при котором он обладает бактериостатическим действием:

- 1) 10 %
- 2) 15 %
- 3) 20 %
- 4) 25 %
- 5) 30 %.

174. Какие из перечисленных настоек готовятся на 40° спирте?

- 1) настойка мятная
- 2) настойка горькая
- 3) настойка красавки
- 4) настойка валерианы
- 5) настойка ландыша.

175. Какой крепости спирт используется для приготовления настойки мяты?

- 1) 40 %
- 2) 70 %
- 3) 90 %
- 4) 96 %.

176. При стандартизации настоек определяют:

- 1) содержание спирта или плотность
- 2) сухой остаток
- 3) содержание действующих веществ
- 4) тяжелые металлы.

177. Выберите максимально возможное содержание влаги в процентах в густых экстрактах?

- 1) 5
- 2) 10
- 3) 15
- 4) 20
- 5) 25.

178. Сколько влаги в процентах содержат сухие экстракты?

- 1) 5
- 2) 7,5
- 3) 10

179. В каких соотношениях сырье-экстрагент готовят жидкие экстракты?

- 1) 1:1
- 2) 1:2
- 3) 1:3
- 4) 1:4
- 5) 1:5.

180. Какие из перечисленных ниже методов экстрагирования используются для изготовления жидких экстрактов?

- 1) мацерация
- 2) бисмацерация
- 3) перколяция
- 4) реперколяция
- 5) циркуляция.

181. Какие из перечисленных ниже методов экстрагирования используются для получения густых и сухих экстрактов?

- 1) бисмацерация
- 2) перколяция
- 3) быстroteкущая реперколяция
- 4) противоточная экстракция
- 5) циркуляционная экстракция.

182. Выберите основной способ очистки жидких экстрактов?

- 1) отстаивание
- 2) кипячение
- 3) адсорбция
- 4) спиртоочистка
- 5) замена растворителя.

183. Чем отличаются жидкие экстракты от жидких экстрактов-концентратов?

- 1) способами получения
- 2) концентрацией спирта
- 3) содержанием действующих веществ
- 4) применением
- 5) способами стабилизации.

184. В каком из препаратов: сухом экстракте или сухом экстракте-концентрате содержится больше действующих веществ?

- 1) в сухом экстракте
- 2) в сухом экстракте-концентрате.

185. Какие разбавители применяют для приведения содержания действующих веществ до фармакопейных норм в густых экстрактах?

- 1) сахароза
- 2) глюкоза
- 3) сорбит
- 4) маннит
- 5) лактоза.

186. Какие разбавители применяют для приведения содержания действующих веществ до фармацевтических норм в сухих экстрактах?

- 1) лактоза
- 2) декстрин
- 3) глюкоза
- 4) маннит
- 5) сорбит.

187. Каким способом получают первичную вытяжку при производстве адонизида?

- 1) бисмацерацией
- 2) перколяцией
- 3) реперколяцией
- 4) циркуляционной экстракцией
- 5) противоточной экстракцией.

188. Сколько спирта содержится в адонизиде?

- 1) 10 %
- 2) 20 %
- 3) 30 %
- 4) 40 %
- 5) 70 %.

189. Какие из перечисленных способов применяются для очистки первичной вытяжки от балластных веществ при получении адонизида?

- 1) жидкостная экстракция
- 2) замена растворителя
- 3) хроматографическая адсорбция
- 4) фракционное осаждение
- 5) высаливание.

190. Какие действующие вещества содержит новогаленовый препарат плантаглюцид?

- 1) сердечные гликозиды
- 2) алкалоиды
- 3) полисахариды
- 4) флавоноиды
- 5) сапонины.

191. Какими методами получают настойки из свежего растительного сырья?

- 1) мацерацией
- 2) перколяцией
- 3) бисмацерацией
- 4) тетрамацерацией.

192. Из каких растений получают галеновые препараты в виде сока?

- 1) из свежей травы желтушника
- 2) из свежих листьев подорожника
- 3) из свежей травы каланхоэ
- 4) из свежей травы папайи
- 5) из свежих листьев алоэ.

193. Какими веществами стабилизируют соки?

- 1) фенолом
- 2) сорбиновой кислотой
- 3) этанолом
- 4) хлоробутанолгидратом
- 5) натрия метабисульфитом.

194. Какими способами очищают соки?

- 1) отстаиванием
- 2) нагреванием до 100 °С
- 3) нагреванием до 80 °С
- 4) осаждение балластных веществ спиртом
- 5) сепарацией.

195. Из какого сырья получают препарат биогенных стимуляторов - биосед?

- 1) из лечебной грязи
- 2) из торфа
- 3) из травы очитка
- 4) из листьев алоэ
- 5) из листьев омелы.

196. Какие из перечисленных препаратов получают из лечебной грязи?

- 1) пелоидин
- 2) пелоидодистиллят для инъекций
- 3) ФиБС
- 4) гумизоль
- 5) торфот.

197. Какие из перечисленных препаратов готовят из гипофиза?

- 1) тиреоидин
- 2) кальцитрин
- 3) адиурекрин
- 4) кортикотропин
- 5) лактин.

198. Какие препараты готовят из поджелудочной железы?

- 1) пепсин
- 2) панкреатин
- 3) инсулин
- 4) лидазу
- 5) пантокрин.

199. Какие из перечисленных способов применяются для очистки первичной вытяжки от балластных веществ при производстве органолептических препаратов?

- 1) высаливание
- 2) осаждение
- 3) хроматография
- 4) кипячение
- 5) обезжиривание.

200. На сколько классов чистоты подразделяются помещения для производства лекарственных средств в асептических условиях?

- 1) 1
- 2) 2
- 3) 3
- 4) 4
- 5) 5.

201. Содержание микробных клеток в 1 м³ воздуха в помещениях 1 класса чистоты должно быть не более:

- 1) 100
- 2) 70
- 3) 50
- 4) не нормируется
- 5) менее одного.

202. Из воды для инъекций растворенный кислород воздуха удаляют методами:

- 1) барботирования инертным газом
- 2) вакуумирования
- 3) дистилляции в среде инертного газа
- 4) кипячения.

203. Воду для инъекций получают с помощью аквадистилляторов:

- 1) многоступенчатых
- 2) роторно-пульсационных
- 3) термокомпрессионных.

204. В конструкциях современных аквадистилляторов предусмотрено:

- 1) использование тепла вторичного пара
- 2) нагрев с помощью инфракрасных лучей
- 3) отделение капелек воды из паровой фазы в поле центробежных сил
- 4) увеличение давления вторичного пара с помощью компрессора
- 5) создание разряжения.

205. Основным компонентом ампульного стекла является:

- 1) кремния диоксид
- 2) натрия хлорид
- 3) магния оксид
- 4) кальция оксид
- 5) натрия оксид.

206. Качество ампульного стекла оценивают по следующим показателям:

- 1) теплопроводность
- 2) термическая устойчивость
- 3) коэффициент преломления
- 4) химическая устойчивость
- 5) остаточные напряжения.

207. Основные стадии производства ампул:

- 1) калибровка стеклодрота
- 2) мойка стеклодрота
- 3) запайка стеклодрота
- 4) сушка стеклодрота
- 5) формование ампул.

208. Ампульное стекло больше подвергается выщелачиванию при контакте с:

- 1) водными растворами
- 2) кислыми растворами
- 3) щелочными растворами
- 4) спиртовыми растворами
- 5) масляными растворами.

209. Выберите марку химически наиболее устойчивого стекла:

- 1) НС - 1
- 2) НС - 2
- 3) НС - 3
- 4) НС - 2а
- 5) АБ - 1.

210. Какими методами проверяют химическую устойчивость ампульного стекла?

- 1) по электропроводности
- 2) потенциметрически
- 3) с помощью индикаторов
- 4) с помощью полярископа
- 5) рефрактометрически.

211. С какой целью проводят отжиг ампул?

- 1) повысить химическую устойчивость
- 2) понизить температуру плавления
- 3) увеличить температуру плавления
- 4) уменьшить остаточные напряжения
- 5) повысить термическую устойчивость.

212. Мойку ампул осуществляют следующими способами:

- 1) шприцевым
- 2) вакуумным
- 3) душированием.

213. Стабильность растворов для инъекций зависит от:

- 1) pH среды
- 2) качества исходных веществ
- 3) режима стерилизации
- 4) способа наполнения ампул
- 5) способа запайки ампул.

214. В качестве консервантов при изготовлении инъекционных растворов применяются:

- 1) хлорбутанолгидрат
- 2) этилолеат
- 3) натрия метабисульфит
- 4) ронгалит
- 5) крезол.

215. Устойчивость лекарственных веществ в растворе зависит от:

- 1) pH среды
- 2) концентрации лекарственного вещества
- 3) действия света
- 4) присутствия катализаторов.

216. Качество запайки ампул проверяют способами:

- 1) вакуумирования
- 2) избыточного давления
- 3) нагревания
- 4) ультразвукового воздействия
- 5) воздействия высокочастотного электрического поля.

217. Наличие механических включений в растворах для инъекций определяют методами:

- 1) визуальным
- 2) оптическим.

218. Для заполнения ампул раствором применяются следующие методы:

- 1) шприцевой
- 2) вихревой
- 3) ультразвуковой
- 4) вакуумный.

219. Шприцевой метод заполнения ампул имеет следующие достоинства:

- 1) высокая точность дозирования
- 2) большая производительность
- 3) возможность применения газовой защиты
- 4) отсутствие раствора в капиллярах ампул
- 5) возможность заполнения масляными растворами.

220. Вакуумный метод заполнения ампул имеет следующие достоинства:

- 1) высокая точность дозирования
- 2) большая производительность
- 3) возможность применения газовой защиты
- 4) отсутствие раствора в капиллярах ампул.

221. Запайка ампул осуществляется способами:

- 1) оплавлением кончиков капилляров
- 2) оттяжкой нагретых капилляров и оплавлением.

222. Ампулированные растворы для инъекций по ГФ XI стерилизуют:

- 1) сухим горячим воздухом при 120 °С
- 2) текучим паром при 100 °С
- 3) паром при избыточном давлении 0,11 мПа
- 4) паром при избыточном давлении 0,20 мПа
- 5) с помощью ультрафиолетовых лучей.

223. Способ стерилизации сухим жаром используют для:

- 1) пустых ампул
- 2) растворов в ампулах.

224. Для стерилизации ампулированных растворов применяется аппаратура:

- 1) установка ХНИХФИ
- 2) камера Крупина,
- 3) карусельный автомат ИО-7
- 4) трехступенчатый колонный аппарат
- 5) ионообменная установка.

225. В каждую ампулу с номинальным объемом 1 мл помещают водного раствора для инъекций:

- 1) 1,0 мл
- 2) 1,1 мл
- 3) 1,15 мл
- 4) 1,20 мл
- 5) 1,25 мл.

226. Выберите, какой процент растворов для инъекций в ампулах подвергается контролю на отсутствие видимых механических включений:

- 1) 80 %
- 2) 85 %
- 3) 90 %
- 4) 95 %
- 5) 100 %.

227. Очистку инъекционных растворов от механических примесей осуществляют при помощи:

- 1) фильтров ХНИХФИ
- 2) фильтпрессов
- 3) мембранных фильтров

228. Требования к стеклянным аэрозольным баллонам:

- 1) равномерная толщина стекла
- 2) прочность
- 3) химическая стойкость
- 4) наличие внешнего покрытия.

229. В медицинской практике аэрозоли применяются:

- 1) для наружного применения
- 2) для внутреннего применения
- 3) для ингаляций.

230. При производстве аэрозолей применяют вспомогательные вещества:

- 1) растворители
- 2) пропелленты
- 3) поверхностно-активные вещества
- 4) сжатые газы
- 5) пленкообразователи.

231. Компонентами дисперсионных сред для приготовления аэрозолей могут быть:

- 1) вода очищенная
- 2) димексид
- 3) жирные масла
- 4) органические кислоты
- 5) глицерин.

232. В качестве поверхностно-активных веществ в производстве аэрозолей применяют:

- 1) Твин-80
- 2) тимол
- 3) эмульгатор Т-2
- 4) нипагин
- 5) хлоробутанолгидрат.

233. В аэрозолях в качестве корригентов применяют:

- 1) ментол
- 2) тимол
- 3) димексид
- 4) сорбит
- 5) эмульсионный воск.

234. Аэрозоли относятся:

- 1) к дозированным лекарственным формам
- 2) к не дозированным лекарственным формам.

235. Выберите, какие сжатые газы используют в производстве аэрозолей.

- 1) азот
- 2) закись азота
- 3) углекислоту
- 4) гелий.

236. Аэрозольные баллоны могут быть:

- 1) металлические
- 2) стеклянные
- 3) резиновые
- 4) из полимерного материала.

237. В зависимости от размера распыляемых частиц лекарственного вещества аэрозоли делят на:

- 1) ингаляционные
- 2) душирующие

238. Оценку качества аэрозолей проводят по следующим показателям:

- 1) давление внутри баллона
- 2) герметичность
- 3) средняя масса препарата в одной дозе
- 4) процент выхода содержимого упаковки.

239. Могут ли использоваться эритроциты как носители лекарственных веществ?

- 1) да
- 2) нет.

240. Выберите, какую роль выполняют осмотические насосы в лекарственных средствах пролонгированного действия?

- 1) повышают сроки годности
- 2) обеспечивают выделение лекарственных веществ
- 3) замедляют высвобождение лекарственных веществ.

241. Какое вещество чаще всего применяют в магнитоуправляемых системах в качестве магнитного наполнителя:

- 1) железо
- 2) ферриты
- 3) магнетит.

242. Нужно ли использовать внешние магнитные поля при применении инъекционных лекарственных средств, содержащих ферриты?

- 1) да
- 2) нет.

243. Для получения препаратов иммобилизованных ферментов применяют:

- 1) ковалентное связывание молекул фермента с полимерным носителем
- 2) микрокапсулирование.

244. Какой из препаратов относится к группе иммобилизованных ферментов?

- 1) целиаза
- 2) ораза
- 3) стрептокиназа
- 4) стрептодеказа

245. Соединения включения используют с целью:

- 1) повышения биологической активности
- 2) пролонгирования терапевтического действия
- 3) маскировки неприятного запаха
- 4) разделения сложных смесей
- 5) стабилизации лекарственных веществ.

246. В какой орган прежде всего попадают липосомы из крови?

- 1) печень
- 2) селезенку
- 3) легкие
- 4) сердце
- 5) почки.

247. Лекарственный препарат направленного действия состоит из:

- 1) полимерного носителя
- 2) солюбилизатора
- 3) лекарственного вещества
- 4) вектора (нацеливающего устройства)

248. При производстве липосом лекарственные вещества могут включаться:

- 1) внутрь липосом
- 2) помещаться между слоями многослойных липосом.

249. Липосомы высвобождают лекарственные вещества в:

- 1) цитоплазме
- 2) лизосомах.

250. Гемодез применяют в медицине как средство:

- 1) гипотензивное
- 2) сердечно-сосудистое
- 3) дезинтоксикационное
- 4) антибактериальное
- 5) болеутоляющее.

251. Какие вещества можно использовать для осаждения белков?

- 1) соли щелочных металлов
- 2) сахарозу
- 3) кислоты
- 4) соли тяжелых металлов.

252. Какое значение pH является оптимальным для действия пепсина:

- 1) 1-2
- 2) 3-5
- 3) 5-7

253. Какие виды транспорта через мембраны известны:

- 1) пассивная диффузия
- 2) конвективная диффузия
- 3) эндоцитоз
- 4) активный транспорт.

254. Что такое дезинфекция?

- 1) уничтожение всех видов микроорганизмов
- 2) уничтожение патогенных микроорганизмов в окружающей среде с помощью химических веществ
- 3) уничтожение спор микроорганизмов на предметах обихода с помощью химических веществ
- 4) уничтожение условно-патогенных микроорганизмов в окружающей среде.

255. Выберите, какие смеси являются буферными растворами?

- 1) смесь растворов CH_3COOH и CH_3COONa
- 2) смесь растворов NaH_2PO_4 и Na_2HPO_4
- 3) смесь растворов CH_3COONa и CH_3COOK
- 4) нет правильного ответа

256. Как можно подавить гидролиз соли, образованной слабым основанием и сильной кислотой?

- 1) разбавить раствор водой
- 2) подщелочить раствор
- 3) подкислить раствор
- 4) увеличить концентрацию соли в растворе.

257. Что такое окислитель?

- 1) соединение, отдающее электроны в реакции
- 2) соединение, принимающее электроны в реакции
- 3) соединение, изменяющее рН среды
- 4) нет правильного ответа.

258. Какой области спектра соответствует излучение с длиной волны 300 нм?

- 1) УФ - области
- 2) видимой области
- 3) ИК - области
- 4) нет правильного ответа.

259. Какие ионы будут вытеснены из катионита, находящегося в Н-форме, при пропускании раствора натрия хлорида?

- 1) OH^-
- 2) H^+
- 3) Na^+
- 4) Cl^-

260. Укажите основное фармакологическое действие экстракта красавки:

- 1) желчегонное
- 2) спазмолитическое
- 3) антимикробное
- 4) капилляроукрепляющее.

261. Выберите, какое растительное сырье сырья обладает антиаритмическим действием?

- 1) цветки бессмертника
- 2) плоды боярышника
- 3) листья крапивы
- 4) трава термопсиса

262. Выберите вещества, которые подвергаются биологической стандартизации?

- 1) алкалоиды
- 2) сердечные гликозиды
- 3) флаваноиды.

263. При определении экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье используют экстрагенты:

- 1) воду очищенную
- 2) спирт этиловый 70 %
- 3) хлороформ.

264. Препараты корневищ с корнями валерианы применяют в качестве средства:

- 1) болеутоляющего
- 2) желчегонного
- 3) отхаркивающего
- 4) седативного.

265. Выберите сырье, подвергающееся биологической стандартизации:

- 1) трава ландыша
- 2) корневища с корнями валерианы
- 3) трава термопсиса
- 4) корневища с корнями синюхи
- 5) листья наперстянки.

266. Листья толокнянки содержат:

- 1) рутин
- 2) сердечные гликозиды
- 3) дубильные вещества
- 4) иридоиды
- 5) арбутин.

267. Выберите, каким действием обладает фламин?

- 1) седативным
- 2) слабительным
- 3) вяжущим
- 4) сердечно-сосудистым
- 5) желчегонным.

268. В состав сборов может входить:

- 1) лекарственное растительное сырье
- 2) соли
- 3) эфирные масла.

269. Можно ли использовать для изготовления лекарственных средств растительное сырье с пониженным содержанием сердечных гликозидов?

- 1) да
- 2) нет
- 3) делают перерасчет.

270. Назовите сырье, содержащее сердечные гликозиды:

- 1) листья наперстянки
- 2) листья ландыша
- 3) плоды боярышника
- 4) трава горицвета.

271. Какие препараты получают из плодов и листьев облепихи?

- 1) настойку
- 2) масляный экстракт
- 3) сироп

272. Какие галеновые препараты готовят из коры крушины?

- 1) настойку
- 2) жидкий экстракт
- 3) сухой экстракт

273. Выберите препараты из травы ландыша:

- 1) настойка
- 2) экстракт
- 3) коргликон
- 4) фламин
- 5) адонизид.

274. Укажите мощность неэкранированных ламп для обеззараживания воздуха в асептическом блоке

- 1) 1 Вт/м²
- 2) 2-2,5 Вт/м²
- 3) 2,5-3 Вт/м².

275. Обратный осмос - это:

- 1) самопроизвольный переход растворителя через полупроницаемую мембрану в раствор
- 2) переход растворителя из раствора через полупроницаемую мембрану под действием внешнего давления.

276. Азеотропными называются жидкие смеси, имеющие:

- 1) одинаковый состав жидкости и пара
- 2) различный состав жидкости и пара
- 3) буферную емкость.

277. Эвтектическая смесь это:

- 1) смесь, которая плавится при температуре 36-37 °С
- 2) смесь, которая плавится при температуре более низкой, нежели температуры плавления ее компонентов
- 3) смесь, состоящая из трех и более компонентов.

278. Какой процесс называется высаливанием высокомолекулярных соединений?

- 1) очистка раствора диализом
- 2) осаждение ВМС из раствора
- 3) стабилизация растворов ВМС солями
- 4) изотонирование растворов ВМС.

279. Что такое седиментационная устойчивость дисперсных систем:

- 1) устойчивость частиц к оседанию под действием силы тяжести
- 2) устойчивость частиц к образованию ассоциатов.

280. Агрегативная устойчивость дисперсных систем - это...

- 1) устойчивость к изменению рН
- 2) способность сохранять поверхностное натяжение
- 3) способность сохранять размер частиц.

281. Образующие эмульсию две жидкости должны...

- 1) хорошо смешиваться
- 2) быть полярными
- 3) быть неполярными
- 4) не смешиваться друг с другом.

282. Эмульсии - это системы, в которых дисперсной фазой являются?

- 1) молекулы газа
- 2) капельки жидкости
- 3) частички твердых тел.

283. Сроки годности лекарственных препаратов методом "ускоренного старения" определяют по:

- 1) уравнению Аррениуса
- 2) закону Вант-Гоффа.
- 3) закону Рауля.

284. В конце установленного срока хранения лекарственного средства уменьшение массы неразрушенного лекарственного вещества должно составить не более:

- 1) 5 %
- 2) 10 %
- 3) 20 %
- 4) 30 %.

285. Какая химическая реакция является причиной потери витаминной активности аскорбиновой кислоты при хранении?

- 1) гидролиза
- 2) окисления
- 3) декарбоксилирования
- 4) полимеризации
- 5) конденсации.

286. Для стабилизации инъекционного раствора натрия тиосульфата 30 % применяют:

- 1) натрия гидроксид
- 2) кислоту хлористоводородную
- 3) натрия гидрокарбонат

287. Почему 5 % раствор йода более стабилен, нежели 10 %?

- 1) 5% раствор содержит примерно в 2 раза меньше спирта
- 2) 5 % раствор не содержит калия йодида
- 3) 5 % раствор содержит калия йодид.

288. По составу пластыри обыкновенные классифицируют на:

- 1) смоляно-восковые
- 2) свинцовые
- 3) алюмо-калиевые
- 4) свинцово-восковые
- 5) свинцово-смоляные.

289. В состав лейкопластыря входят следующие компоненты:

- 1) каучук натуральный
- 2) каучук синтетический
- 3) скипидар очищенный
- 4) цинка оксид
- 5) канифоль.

290. Чем стабилизируют раствор дибазола для инъекций:

- 1) раствором хлористоводородной кислоты
- 2) раствором щелочи
- 3) раствор на стабилизируют

291. К первичной упаковке (таре) относятся:

- 1) ампулы;
- 2) блистеры;
- 3) флаконы;
- 4) картонные коробки

292. Выбери вещества, которые растворяются в минеральных мазевых основах:

- 1) ментол;
- 2) камфора;
- 3) новокаин;
- 4) фенилсалицилат;
- 5) ксероформ

293. Общими свойствами эмульсий и суспензий являются:

- 1) термодинамическая устойчивость;
- 2) гетерогенность;
- 3) склонность к коалесценции

294. Формалин – это водный раствор:

- 1) нашатырного спирта;
- 2) пероксид водорода;
- 3) основного ацетата алюминия;
- 4) формальдегида;
- 5) нет правильного ответа;

295. Суппозитории – это лекарственная форма для:

- 1) внутреннего применения;
- 2) энтерального применения;
- 3) наружного применения;

296. Выберите, какие вещества можно использовать в качестве консервантов при производстве глазных капель:

- 1) хлорбутанол гидрат;
- 2) фенол
- 3) крезол;
- 4) минагин;
- 5) мигазол;

297. Дурулы – это:

- 1) таблетки - ретард;
- 2) таблетки скелетные (матрикс);
- 3) таблетки пролонгированного действия;
- 4) таблетки "Орос";

298. Выберите, какие бывают виды трансдермальных терапевтических систем:

- 1) мембранные;
- 2) резервуарные;
- 3) осмотические;

299. Отношение размера частиц до и после измельчения – это:

- 1) насыпная плотность;
- 2) степень измельчения;
- 3) истинная плотность;

300. Валидация – это оценка:

- 1) работоспособности оборудования;
- 2) параметров технологического процесса;
- 3) методов анализа лекарственного сырья;

ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ

- | | | | |
|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| 1. 2) | 47. 1),2),3),4). | 93. 1). | 139. 1),2),3). |
| 2. 3). | 48. 1). | 94. 1),2). | 140. 1),2),3),5). |
| 3. 2). | 49. 3). | 95. 1),4). | 141. 1),2),3). |
| 4. 1),2),3),4). | 50. 1),2). | 96. 1),2),3). | 142. 1). |
| 5. 1),2),3),4),5). | 51. 1),2),3),4). | 97. 2),3). | 143. 1),3),5). |
| 6. 2). | 52. 1),2),3),4). | 98. 1),2),3),4). | 144. 1),2),4). |
| 7. 1),3),5). | 53. 4). | 99. 2),3). | 145. 1),2),3). |
| 8. 1),3). | 54. 5). | 100. 1),2),3). | 146. 3). |
| 9. 2),5). | 55. 1),2),3),4). | 101. 1),2). | 147. 2). |
| 10. 1),2),3),4),5). | 56. 1),2). | 102. 1),3). | 148. 1),2),3),4). |
| 11. 3). | 57. 1),2),3),4),5). | 103. 2). | 149. 1),2),3),5). |
| 12. 1). | 58. 1). | 104. 3). | 150. 2). |
| 13. 1),3). | 59. 2). | 105. 4). | 151. 3). |
| 14. 1),2),3). | 60. 1),2),3),5). | 106. 1). | 152. 1). |
| 15. 2),3),4). | 61. 1),2),3),4). | 107. 2). | 153. 2). |
| 16. 1). | 62. 1),2),3),4),5). | 108. 1). | 154. 1),2),5). |
| 17. 1). | 63. 3),4),5). | 109. 2). | 155. 1),3),4),5). |
| 18. 1),2). | 64. 1),4). | 110. 3). | 156. 1),2),3),4),5). |
| 19. 3). | 65. 1),4). | 111. 4). | 157. 1),2),3). |
| 20. 1). | 66. 1),2),3). | 112. 2). | 158. 1),2). |
| 21. 4). | 67. 5). | 113. 1). | 159. 1),3). |
| 22. 1). | 68. 2). | 114. 5). | 160. 2). |
| 23. 3). | 69. 3). | 115. 3). | 161. 1),2),3),4). |
| 24. 1). | 70. 1),2),4),5). | 116. 5). | 162. 3),4). |
| 25. 1). | 71. 2). | 117. 1),2),3). | 163. 1). |
| 26. 1),5). | 72. 2). | 118. 2). | 164. 4). |
| 27. 3). | 73. 3). | 119. 1). | 165. 4). |
| 28. 1). | 74. 1),2),3),5). | 120. 1). | 166. 2). |
| 29. 4). | 75. 1),2),3),4). | 121. 1). | 167. 1),2),3),4). |
| 30. 2). | 76. 1). | 122. 2). | 168. 1),2),3). |
| 31. 2). | 77. 2). | 123. 1). | 169. 1),3),5). |
| 32. 2). | 78. 1). | 124. 2). | 170. 3). |
| 33. 1). | 79. 1),2),3),4),5). | 125. 1). | 171. 3). |
| 34. 1),3),4),5). | 80. 1),2). | 126. 1),3). | 172. 2),4). |
| 35. 1),2),3),4). | 81. 1),2). | 127. 1),2),4),5). | 173. 3). |
| 36. 3),4). | 82. 2),3),4). | 128. 1). | 174. 2),3). |
| 37. 1),2),3),4). | 83. 1),2),3). | 129. 1),2). | 175. 3). |
| 38. 1),3),4),5). | 84. 1),2),3),4). | 130. 1),2),4). | 176. 1),2),3),4). |
| 39. 1). | 85. 1),2). | 131. 1),3),4). | 177. 5). |
| 40. 1),2),3),4). | 86. 2). | 132. 2),3),4),5). | 178. 1). |
| 41. 2),3). | 87. 5). | 133. 1),2),3),4). | 179. 1),2). |
| 42. 1). | 88. 4). | 134. 2). | 180. 3),4). |
| 43. 1),2),3),5). | 89. 1),2). | 135. 1),2),3),4). | 181. 1),2),3),4),5). |
| 44. 2),3). | 90. 1). | 136. 1). | 182. 1). |
| 45. 1). | 91. 1),2),3). | 137. 1),2),3). | 183. 2),3),4). |
| 46. 1),3). | 92. 1),2),3),4). | 138. 1),2),3),4). | 184. 1). |

- 185.1),2),3),4),5)
 186.1),2).
 187.4).
 188.2).
 189.2),3).
 190.3).
 191.1),3).
 192.1),2),3),5).
 193.4),5).
 194.1),3),4).
 195.3).
 196.1),2),3),4).
 197.3),4),5).
 198.2),3).
 199.1),2),3),5).
 200.4).
 201.5).
 202.1),2),3),4).
 203.1),3).
 204.1),3),4).
 205.1).
 206.2),4),5).
 207.1),2),4),5).
 208.3).
 209.3).
 210.2),3).
 211.5).
 212.1),2).
 213.1),2),3),5).
 214.1),5).
- 215.1),3),4).
 216.1),2),5).
 217.1),2).
 218.1),4).
 219.1),3),4),5).
 220.2),3).
 221.1),2).
 222.3),4).
 223.1).
 224.2).
 225.2).
 226.5).
 227.1),2),3).
 228.1),2),3),4).
 229.1),3).
 230.1),2),3),4),5).
 231.1),2),3),5).
 232.1),3).
 233.1),2).
 234.1),2).
 235.1),3).
 236.1),2).
 237.1),2).
 238.1),2),3),4).
 239.1).
 240.2).
 241.2).
 242.1).
 243.1),2).
 244.4).
- 245.1),2),3),4),5)
 246.1).
 247.1),2),3),4).
 248.1),2).
 249.2).
 250.3).
 251.3),4).
 252.1).
 253.1),2),3),4).
 254.1).
 255.2).
 256.3),4).
 257.2).
 258.1).
 259.2).
 260.2).
 261.2).
 262.2).
 263.1).
 264.4).
 265.1),5).
 266.3),5).
 267.5).
 268.1),2),3).
 269.2).
 270.1),2),4).
 271.2).
 272.2),3).
 273.1),3).
 274.2).
- 275.2).
 276.1).
 277.2).
 278.2).
 279.1).
 280.3).
 281.4).
 282.2).
 283.1),2).
 284.3).
 285.2).
 286.3).
 287.3).
 288.1),2),3),4),5)
 289.1),2),4),5).
 290.1).
 291.1),2),3).
 292.1),2),4).
 293.2).
 294.4).
 295.2),3).
 296.1),4),5).
 297.2),3).
 298.1),2).
 299.2).
 300.1),2),3).

Часть пятая СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. В порошке сложного состава видны вкрапления частичек одного из ингредиентов. Почему?

2. В чем причина неравномерной фасовки по массе при помощи объемных дозаторов?

3. Для получения сложного порошка было взято в сумме 100 кг ингредиентов. Сколько можно получить готового продукта, если известно, что расходный коэффициент равен 1,01?

4. При изготовлении сложного порошка из 100 кг исходных ингредиентов получено 98 кг готового продукта. Допущен ли перерасход лекарственного сырья, если утвержденный расходный коэффициент равен 1,01?

5. Расходный коэффициент при изготовлении детской присыпки равен 1,05. Составьте расходные нормы на получение 200 кг детской присыпки.

Детская присыпка (Aspersio puerilis)

Крахмала — 10 ч

Цинка оксида — 10 ч

Талька — 80 ч

6. При производстве карловарской соли из 100 кг исходных веществ (ингредиентов) получено 99 кг готового продукта. Определите выход, трату, расходный коэффициент.

7. Шаровая мельница диаметром 0,5 м измельчала бракованные таблетки со скоростью вращения 100 об/мин. Эффективность работы мельницы была низкой. Назовите возможные причины. Какой должна быть оптимальная скорость вращения этой мельницы?

$$n_{\text{крит}} = \frac{42,4}{\sqrt{D}} \text{ об/мин.}$$

8. После введения в состав сбора солей в виде раствора и последующего высушивания при температуре 60 °С, масса готового сбора оказалась выше теоретически возможной. В чем причина?

9. Почему зажженный противоастматический сбор быстро затухает?

10. Нарушилась точность дозирования таблеток, колебания в средней массе таблеток превышают фармацевтический уровень. В чем причины?

11. Почему повысился износ прессинструмента при таблетировании одного и того же вида таблеток.

12. При увеличении скорости прессования таблеток и одном и том же усилии прессования снизилась прочность таблеток. В чем причина?

13. Почему таблетки стали хуже распадаться или растворяться?
14. Почему таблетки имеют низкую прочность и сколы по кромке таблеток?
15. При длительной работе таблеточной машины исчезает блеск поверхности таблеток. В чем причина?
16. Почему на боковой поверхности таблеток появились продольные риски?
17. Почему истираемость таблеток стала больше 3 %?
18. Почему, несмотря на гранулирование, плохо прессуется парацетамол?
19. Распадаемость таблеток без оболочки превышает 15 минут. В чем причина?
20. При прессовании таблеток на поверхности пуансонов образовался белый налет. В чем технологическая причина?
21. В таблетках, покрытых оболочками, при продолжительном хранении оболочки растрескиваются. Почему?
23. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой не выдерживают испытаний на распадаемость в кислой среде по ГФ XI. Почему?
24. Таблетки не выдерживают испытаний на микробную контаминацию. Что делать?
25. При изготовлении 10 % раствора кальция глюконата для инъекций после стерилизации и охлаждения появляется белый осадок. В чем причина этого явления? Как его избежать?
26. После стерилизации 5 % раствора кислоты аскорбиновой раствор потемнел. Какие нарушения были допущены в производстве этого раствора?
27. При запайке ампул в пламени газовой горелки на капиллярах образовались черные точки. В чем причина этого явления?
28. При проверке герметичности ампул после стерилизации с помощью холодного раствора метиленового синего резко возрос брак. Почему?
29. Стерильный раствор не выдержал испытаний на пирогенность. Почему?
30. После стерилизации в автоклаве изотонического раствора натрия хлорида при температуре 120 ± 2 °С химический индикатор (сера элементарная и смесь бензойной кислоты с фуксином 10:1) в герметично закупоренных флаконах не изменился. Сделайте заключение о температурном режиме стерилизации.
31. После фильтрования 2 % раствора новокаина гидрохлорида для инъекций в растворе визуально обнаружены механические примеси. Какие нарушения в технологическом режиме были допущены?

32. После стерилизации 20 % раствора камфоры для инъекций ампулы помещают в мыльный раствор. С какой целью это делается?
33. Сдвиг pH при оценке химической устойчивости ампул составил 2,3. Можно ли использовать эти ампулы для изготовления растворов глюкозы для инъекций?
34. Рассчитайте необходимое количество глюкозы для изготовления 1000 л 40 % раствора глюкозы для инъекций. Материальные потери 1 %. Влажность глюкозы 8%.
35. После стерилизации в 20 % растворе для инъекций кофеинбензоата натрия выпал белый осадок. В чем причина этого явления?
36. В цех поступила глюкоза для инъекций, содержащая 10 % влаги. Можно ли ее использовать для изготовления 40 % раствора для инъекций?
37. Сколько потребуется воды, чтобы развести 500 л 18 % раствора соляной кислоты до получения 8,3 % раствора?
38. Сколько воды потребуется, чтобы разбавить 2 кг раствора кальция хлорида с плотностью 1,309 до плотности 1,233.
39. Сколько воды потребуется, чтобы приготовить 1000 г 8,3% раствора хлористоводородной кислоты из 10 %.
40. Сколько потребуется 25 % и 3 % растворов хлористоводородной кислоты, чтобы приготовить 1 кг 8,3 % раствора.
41. Сколько граммов 10 % раствора хлористоводородной кислоты потребуется для укрепления 300 г 1 % раствора, чтобы получить 8,3 % концентрацию?
42. Показание ареометра при температуре 35 °С для хлористоводородной кислоты равно 1,1200. Определить плотность и концентрацию этой кислоты при 20 °С.
43. Рассчитать, какое количество воды следует прилить к 1,5л 95 % спирта, чтобы получить 45 % спирт?
44. Рассчитать, какое количество 95 % спирта и воды следует взять для приготовления 50 мл 50 % спирта?
45. Сколько следует добавить воды к 15 кг раствора основного ацетата свинца с плотностью 1,350, чтобы получить раствор с плотностью 1,250?
46. Сколько литров безводного этилового спирта при температуре 20 °С содержится в 100 л 87 % спирта?
47. Требуется получить 100 л 45 % спирта. Сколько нужно для этого смешать 83 % и 30 % спирта?
48. Сколько кг 80 % и 5 % спирта надо взять, чтобы получить 20 кг 10 % спирта.
49. При изготовлении сахарного сиропа готовый продукт потемнел. Какие нарушения технологического процесса были нарушены?

50. При изготовлении твердых желатиновых капсул с крышечками толщина стенок оказалась выше нормы. Кроме этого в стенках капсул имеется пузырьки воздуха. Какие нарушения допущены в технологическом процессе?

51. Желатиновые капсулы не выдержали испытание на микробиологическую чистоту. В чем причина?

52. При изготовлении линимента стрептоцида 5% можно ли заменить рыбий жир на касторовое масло? Состав линимента:

Стрептоцида 5,0

Рыбьего жира 34,0

Бутилоксианизола 0,2

Эмульгатора №1 5,0

Твина 80 1,08

Воды до 100,0

53. При производстве мятной настойки технолог заменил отсутствующие на производстве листья мяты листьями крапивы. Допустимо ли это? Не является ли подобные действия фальсификацией готового продукта?

54. Получено 100 кг настойки валерианы с заниженным сухим остатком. По остальным параметрам настойка отвечает требованиям ГФ. В чем причина и как исправить этот производственный брак.

55. Рассчитайте необходимое количество сырья и экстрагента для получения 1000 л настойки боярышника. Коэффициент поглощения экстрагента сырьем составляет 0,9. Материальные потери 0,5 %.

56. Крепость спирта в настойке красавки должно быть не менее 35 %. Температура кипения настойки при 750 мм составила 84,6 °С. Соответствует ли настойка красавки требованиям ГФ XI по крепости спирта.

57. При хранении в аптеке в жидком экстракте валерианы образовался осадок. Как правильно поступить с этим препаратом в данном случае?

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Мозаичность порошка свидетельствует о недостаточной степени измельчения одного из ингредиентов.
2. Неравномерность фасовки порошков может быть связана с низкой текучестью порошковой смеси вследствие чрезмерного измельчения исходных материалов или повышения влажности фасуемого порошка.
3. 99 кг.
4. Допущен перерасход сырья на 1 кг.
5. Расходные нормы на получение 200 кг детской присыпки следующие: крахмала $20 \cdot 1,05 = 21$ кг; цинка оксида $20 \cdot 1,05 = 21$ кг; талька $8 \cdot 1,05 = 84$ кг.
6. Выход равен 99 %, трата равна 1 %, расходный коэффициент равен 1,01.
7. Причинами низкой эффективности измельчения в шаровой мельнице в основном является не оптимальный выбор скорости вращения. Как при низкой, так и при высокой скорости вращения измельчения практически не происходит. Оптимальная скорость вращения должна составить $\frac{32 - 35}{\sqrt{D}}$ или 45-50 об/мин.
8. Сбор высушен недостаточно. Из сбора следует удалить избыток влаги путем дальнейшей сушки.
9. Повысилась влажность противоастматического сбора (> 12 %). В сбор не был добавлен нитрат натрия, поддерживающий медленное горение (тление) противоастматического сбора.
10. Причина в нарушении дозирования. При одинаковых объемах матричного гнезда, неравномерная загрузка в первую очередь связана с уменьшением сыпучести таблетуемой массы. Сыпучесть гранулята в первую очередь зависит от гранулометрического состава и влажности.
11. Увеличено давление прессования или снижена скорость прессования, что увеличивает время нахождения прессинструмента под давлением.
12. Уменьшено время нахождения прессуемого порошка под давлением.
13. Увеличилась прочность таблеток и уменьшилась пористость. Следует снизить давление прессования или уменьшить скорость прессования, заменить разрыхляющие вещества или наполнители.
14. Недостаточное давление прессования.
15. Это связано износом поверхности матрицы и пуансонов. Требуется их периодическая полировка до зеркальной поверхности.

16. Износился прессинструмент, возросло выталкивающее усилие нижнего пуансона, вследствие залипания прессуемой массы при избыточной влажности гранулята, отсутствие или недостаток антиадгезионных и скользящих веществ.

17. Снизилась прочность таблеток, зависящая от условий прессования или изменения состава вспомогательных веществ, в частности раствора склеивающего вещества.

18. Плохая прессуемость парацетамола связана с низкой прочностью кристаллов этого вещества. Следует предварительно измельчить парацетамол, а затем гранулировать.

19. Причинами плохого высвобождения лекарственных веществ из таблеток могут быть: высокая прочность таблеток, сильные склеивающие свойства увлажнителя, недостаточная распадаемость таблеток, избыток гидрофобных ингредиентов.

20. Повышена влажность прессуемого порошка. Следует подсушить гранулят.

21. Основная причина растрескивания оболочек их недостаточная пластичность. Всегда следует для обеспечения прочности и эластичности прибавлять к пленкообразователю пластификаторы.

23. При правильном выборе ингредиентов оболочки ее устойчивость зависит от толщины оболочки. Очевидно, следует увеличить толщину оболочки или концентрацию раствора пленкообразующего вещества.

24. Следует определить, какие вещества из состава таблеток наиболее контаминированы. Чаще всего - это крахмал. Необходимо провести микробную деконтаминацию приемлемым способом (радиационным, термическим).

25. 10 % раствор кальция глюконата является перенасыщенным раствором. Достаточно появления какого-либо центра кристаллизации, чтобы избыток кальция глюконата закристаллизовался. При синтезе глюконата кальция как примесь образуется двойная соль оксалата и глюконата кальция. При ее разрушении появляются центры кристаллизации. Из пересыщенного раствора выпадает в осадок избыток кальция глюконата. Для обеспечения стабильности препарата раствор кипятят 3 часа. Двойная соль разрушается. Кристаллы оксалата кальция отфильтровывают.

26. Возможными причинами потемнения раствора аскорбиновой кислоты для инъекций могли быть: наличие кислорода в воде для инъекций и свободном пространстве ампул, отсутствие или низкое качество антиоксидантов, присутствие катализаторов окисления - солей тяжелых металлов, не адекватные режимы стерилизации, отсутствие газовой защиты.

27. При вакуумном заполнении ампул часть капилляров смачивается раствором лекарственного вещества. При последующем не качест-

венном душировании капилляров, на поверхности остается тонкий слой лекарственного вещества. Если это вещество органическое - то оно сгорает в пламени горелки и образуются обуглившиеся пятна.

28. Основными причинами потери герметичности ампулами являются: некачественная запайка, нарушения режимов отжига ампул, нарушения режимов стерилизации.

29. Пирогенные вещества могут попасть в раствор из некачественной воды для инъекций, лекарственных веществ, вспомогательных веществ, тары и т.п.

Для удаления пирогенных веществ после фильтрации через обычные фильтры, следует в асептических условиях профильтровать раствор через мембранные фильтры с размером пор 0,2-0,3 мкм, которые задерживают пирогенные вещества.

30. Сера плавится при температуре 111-120 °С, бензойная кислота плавится при температуре 122-124,5 °С. Если после стерилизации химические индикаторы не расплавились - это свидетельствует о грубом нарушении режима стерилизации или неисправности манометра.

31. Причинами некачественной фильтрации могут быть: недостаточная промывка фильтра и особенно гидравлические удары жидкостью на фильтрующую поверхность. Гидравлические удары вызывают выброс грязи в фильтруемую жидкость. Для получения чистого раствора после тщательной промывки фильтра необходимо обеспечить постоянство давления жидкости на фильтрующую перегородку до полного окончания фильтрования.

32. Это делается для проверки герметичности ампул, содержащих масляный раствор, после стерилизации. Водный раствор метиленового синего в данном случае непригоден, так как не смешивается с маслом. При потере герметичности ампул масляный раствор камфоры становится молочно-белым в результате образования эмульсии.

33. Нет. Это стекло химически не устойчиво. В раствор глюкозы будет вымываться щелочь. Это в свою очередь будет способствовать более быстрому окислению глюкозы.

34. 439,1 кг.

35. Растворы кофеин-бензоата натрия легко гидролизуются в нейтральной или слабо кислой среде (СО₂) с образованием свободного кофеина, выпадающего в осадок при превышении соотношения растворимости 1:200. Очевидно не был добавлен стабилизатор - 4 мл 0,1 н раствора NaOH на 1 л раствора кофеин-бензоата натрия.

36. Можно.

37. 637,5 кг воды.

38. Воды потребуется 0,5 л.

39. 830 г 10 HCl и 170 г воды.

40. 241 г 25% HCl и 759 г 3% HCl.

41. 1288,2 г 10% HCl.

42. Плотность равна 1,1278, 25,76% НСІ.
43. 1761 мл воды.
44. 26,3 мл спирта и 25,2 мл воды.
45. 4,44 л воды.
46. 87 л безводного спирта.
47. 28,3 л 83 % и 71,7 л 30 % спиртов и воды до 100 л.
48. 1,1608 кг 80 % спирта и 18,8392 кг 5 % спирта.
49. Потемнение сахарного сиропа является следствием карамелизации сахара. Это происходит при длительном (дольше установленных норм) кипячении сахарного сиропа.
50. Толщина стенок зависит от вязкости раствора желатина. Возможно повышение вязкости вследствие понижения температуры термостатирования желатиновой массы.
51. Желатин, как правило, содержит большое количество микроорганизмов, и поэтому желатиновые капсулы не выдерживают микробиологических испытаний на чистоту. Следует деконтаминировать желатин.
52. Нельзя. В рыбьем жире растворимость стрептоцида минимальна, что способствует сохранности размера частиц. При замене рыбьего жира на касторовое или другое масло, растворимость стрептоцида возрастает, что приводит к кристаллизации растворившейся части стрептоцида при колебаниях температуры при хранении препарата.
53. Технолог поступил правильно. Нормативная документация на производство мятной настойки разрешает для придания зеленого цвета готовому продукту использовать листья крапивы вместо листьев мяты. Этиловый спирт одинаково хорошо экстрагирует хлорофилл из этих двух видов сырья. Основным действующим веществом (ингредиентом) является мятное эфирное масло, которое растворяется в зеленой вытяжке.
54. При экстрагировании корней и корневищ валерианы из качественного сырья, отвечающего требованиям ГФ XI 70° этиловым спиртом, заниженный сухой остаток является следствием потери влаги сырьем при хранении. Экстрагируемой воды становится меньше, крепость спирта снижается мало, а чем выше крепость спирта, тем он меньше извлекает экстрактивных веществ.
55. Плодов боярышника нужно $100 \cdot 1,005 = 100,5$ кг; экстрагента нужно $(1000 + 100 \cdot 0,9 = 1090) \cdot 1,005 = 1095,45$ л.
56. При нормальном давлении температура кипения настойки составляет 85°C , что соответствует 34 % крепости спирта. Настойка не соотвует требованию ГФ XI.
57. Осадки, выпадающие с течением времени в жидком экстракте валерианы отфильтровывают и, если экстракт после проверки качества соответствует установленным требованиям, его считают годным к применению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажгихин И.С., Гандель В.Г. Избранные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства, I МОЛМИ.- Москва, 1971.-145 с.
2. Ажгихин И.С., Гандель В.Г. Избранные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства, I МОЛМИ, часть 2.- Москва, 1972.-189 с.
3. Ажгихин И.С., Тенцова А.И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств.- М.: Медицина, 1976, - 336 с.
4. Башура Г.С., Кошелев Ю.А., Ярещук А.Н., Башура А.Г., Миренков В. А. Технология лекарственных аэрозольных форм. Бийск: 1997. – 352 с.
5. Бекетов Б.Н. Биотехнология лекарственных средств. Методическое пособие. Тюмень: 1998. – 37 с.
6. Белова О.И., Карчевская В.В., Кудачова Н.А., Соколова Л.Ф. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. – М. " Медицина". – 1982. – 144 с.
7. Беляева Н.В., Садчикова Н.П. Значение теста «растворение» в обеспечении качества лекарственных средств. Тез. докл. // V Российский конгресс «Человек и лекарство», 21-25 апреля 1998. - М.: Фармединфо. - 1998. - С. 650.
8. Всасывание и биологическая доступность лекарственных веществ из таблеток: Учебно-метод. Разработка для студ-в фармац. ин-в и факультетов/ Сост. В.И. Ищенко. - М., 1985. - 38 с.
9. Гендролис А.-Ю.А. Глазные лекарственные формы в фармации. - М.: Медицина, 1988.- 256 с.
10. Государственная Фармакопея СССР X издания: / МЗ СССР. - М.: Медицина, 1968.- 1080 с.
11. Государственная Фармакопея СССР XI издания: В 2 т./ МЗ СССР. - М.: Медицина, 1987.- вып. 1: Общие методы анализа. - 334 с.
12. Государственная Фармакопея СССР XI издания: В 2 т./ МЗ СССР. - М.: Медицина, 1987.- вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. - 398 с.
13. Государственный реестр лекарственных средств. Государственный реестр медицинской техники и изделий медицинского назначения / Мин-во здравоохранения Респ. Беларусь; Под редакцией Г.В. Годовальникова. - Минск: Митнсктипроект, 2000.- 476 с.
14. Граковская Л.К. Новые принципы технологии пероральных лекарственных форм антибиотиков и их биодоступность: Автореф. дис. д-ра фарм. наук. - Москва, 1983.- 36 с.

15. Грецкий В.М., Хоменюк В.С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М.: Медицина. – 1984. – 352 с.
16. Дытнеревский Ю.И. Процессы и аппараты химической технологии.: Учебник для вузов. Изд. 2-е. В 2-х кн. Ч. 1,2.
17. Ищенко В.И., Тенцова А.И. Прибор для определения скорости растворения таблеток // Материалы III съезда фармацевтов Белорусской ССР. - Минск, 1977. - С. 97-100.
18. Кивман Г.Я., Рудзит Э.Я., Яковлев В.П. Фармакокинетика химико-терапевтических препаратов. - М.: Медицина, 1982. - 255 с.
19. Киселева Г.С., Багирова В.Л., Тенцова А.И. Методические подходы по разработке теста «растворение» на индивидуальные твердые лекарственные формы. Тез. докл. // V Российский конгресс «Человек и лекарство», 21-25 апреля 1998.- М.: Фармединфо. - 1998. - С. 652.
20. Козьмин В.Д. Некоторые закономерности процессов измельчения и смешивания при изготовлении смесей твердых лекарственных веществ: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, Тарту, 1970, с.14 - 22.
21. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. - серия технических докладов № 645, ВОЗ. - Женева: вып. изд. Медицина, 1981. - С. 47.
22. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М., Медицина, 1981. – 341 с.
23. Липосомы в биологических системах./под редакцией Грегориадиса Г., Аллисона А пер. с англ. М.: Медицина, 1983. – 384 с.
24. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Изд. 13-е. Харьков Торсинг. 1997. - ч.1, 2.
25. Милованова Л.Н., Тарусова Н.М., Бобошина Е.В. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: "Феникс", 2002. – 448 с.
26. Михайлова Г.С. Физиологическая доступность лекарственных средств в таблетках и испытание их качества // Фармация. - 1974. - т. 23, № 1. - С. 83.
27. Молчанов Г.И. Ультразвук в фармации (состояние и перспективы применения). - М.: Медицина, 1980, 176 с.
28. МУ 64У-1-97. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества. Методические указания Госкоммедбиопрот Украины/ Ляпунов Н.А. и др., Харьков.- Изд. Факт, 1997.-220 с.
29. Муравьев И.А. Технология лекарств, т. 1, 2. М., Медицина, 1980.-704 с.

30. Надлежащая производственная практика лекарственных средств/ Под ред. Ляпунова Н.А., Загория В.А., Георгиевского В.П., Безуглой. - Киев.- Морион, 1999.-896с .

31. Новиков Е.Д., Тютенков О.А. и др. Автоматы для изготовления лекарственных форм и фасовки.- М.: Медицина, 1980.- 296 с.

32. Организация производства лекарственных средств с учетом правил GMP / Шилова С.В., Пузакова С.М., Назаров А.Д., Никульшина Н.И., Граковская Л.К. - ВНИИ систем управления, экономических исследований и научно-технической информации. Обзорная информация. Химико-фармацевтическое производство. Вып. 2, М., 1990.- С. 1-25.

33. Периодика: МРЖ, РЖХ, Вестник фармации, Рецепт, Фармация, Химико-фармацевтический; Обзорная информация и эспресс - информация ЦБНТИ Министерства медицинской промышленности серии Химико-фармацевтическая промышленность и Передовой опыт в химико-фармацевтической промышленности и др.; зарубежные журналы.

34.Перцев И.М., Чаговец Р.К. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. – Киев, 1987. – 232 с.

35. Плановский А.Н., Николаев П.И. Процессы и аппараты химической и нефтехимической технологии: Учебник для вузов. М.: Химия, 1987, - 495 с.

36.Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 202 с.

37. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. РД 64-125-91, М., 1992.

38. Приказы, инструкции, методические указания, утвержденные МЗ РБ.

39. Промышленная технология лекарств: Учебник. В 2-х т. Том. 1 /В.И. Чуешов, А.И. Зайцев, С.Т. Шебанова, Н.Е. Чернов; Под редакцией В.И. Чуешова. - Харьков, 1999. - 560 с.

40. Промышленная технология лекарств: Учебник. В 2-х т. Том. 2 /В.И. Чуешов, А.И. Зайцев, С.Т. Шебанова, Н.Е. Чернов; Под редакцией В.И. Чуешова. - Харьков, 1999. - 704 с.

41.Процессы и аппараты химической промышленности: Учебник для техникумов / П.Г. Романков, М.И. Курочкина, Ю.Я. Мозжерин и др. – Л.: Химия, 1989. – 560 с.

42. РД 64-1250-91 Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств GMP.

43. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм/ под ред. Т.С. Кондратьевой.- М.: Медицина, 1986.- 271 с.

44. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм/ под ред. А.И. Тенцовой.- М.: Медицина, 1986.- 272 с.

45. Руководство к практическим занятиям по аптечной технологии лекарств / Под редакцией Благовидовой Ю.А. и Ивановой В.М. – М., 1972. – 240 с.

46. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм./ Авт.: Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1986. – 288 с.

47. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. – М. "Медицина", 1989. – 367 с.

48. Синяев Д.Н., Марченко Л.Г., Синева Т.Д. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств. Изд. 2-е – СПб.: Изд. СПХФА, Невский диалект, 2001. – 316 с.

49. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика, М.: Медицина, 1980. – 423 с.

50. Тенцова А.И., Козлова Л.М. Биофармация. – М., 1978. – 48 с.

51. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М., Медицина, 1980. – 192 с.

52. Технология лекарств и фитохимических препаратов. Научн. тр. Пермского гос. фармацевтического института. вып. 5, часть I.- Пермь, 1972.-62с.

53. Технология лекарств и фитохимических препаратов. Научн. тр. Пермского гос. фармацевтического института. вып. 5, часть II.- Пермь, 1973.-74с.

54. Технология лекарственных форм в 2-х томах/: т. 1 под ред. Т.С. Кондратьевой. М.: Медицина, 1991.- 544 с.

55. Технология лекарственных форм в 2-х томах/: т. 2 под ред. Л.А. Ивановой. М.: Медицина, 1991.- 496 с.

56. Фармакопей: США – XXIII, Великобритании – XIX, Германии – X издания; Европейская фармакопея.

57. Холодов Л.Е., Яковлев Б.П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985, 1985. – 463 с.

58. Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм. – Тбилиси, Мецниереба, 1987. – 264 с.

59. Чирков А.И. Аптека лечебно-профилактического учреждения. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.

60. Groves M.J., Olson W.P., Anisfeld M.H. Steril Pharmaceutical Manufacturing. Volume1. – USA, Interpharm Press. – 1991. – 244 p.
61. Groves M.J., Olson W.P., Anisfeld M.H. Steril Pharmaceutical Manufacturing. Volume2. – USA, Interpharm Press. – 1991. – 243 p.
62. Olson W.P., Groves M.J. Aseptic Pharmaceutical Manufacturing. – USA, Interpharm Press. – 1987. – 430 p.

Учебное пособие

ИЩЕНКО Владимир Иванович

ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пособие

(2-е издание)

Технический редактор *И.А. Борисов*
Компьютерная верстка *К.В. Толмачева*

Подписано в печать 14.03.2012. Формат 62x84 $\frac{1}{16}$.
Бумага типографская № 2. Печать — ризография. Гарнитура ТАЙМС.
Усл. печ. л. 33,02. Уч.-изд. л. 24,7. Тираж 100.
Заказ № 2123.

Издатель: УО «Витебский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.2009.
Пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск

Отпечатано с оригинала-макета заказчика в унитарном полиграфическом предприятии
«Витебская областная типография».
ЛП № 02330/0494165 от 03.04.2009.
Ул. Щербакова-Набережная, 4, 210015, г. Витебск.

Библиотека ВГМУ

