

ЛЕКЦИЯ 32

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

В настоящее время экономики практически всех развитых и многих развивающихся стран нацелены на создание и развитие "высокотехнологичного сектора". В современной экономике "высокотехнологичный сектор" рассматривается как основной и возможно, самый важный драйвер экономического роста. Фармацевтическая промышленность сейчас наиболее быстрорастущая, важная, высокотехнологичная отрасль промышленности. Она подчинена разнообразию законов и инструкций относительно патентования лекарственных средств, клинических и доклинических испытаний и особенностей маркетинга и готовых к продаже продуктов. В настоящее время фармацевтическая промышленность одна из самых успешных и влиятельных отраслей, отзывы о которой могут быть противоречивы. Тем не менее, существует четко различимая грань между развитием фармпроизводства в России и за рубежом. Это во многом обусловлено болезненным переходом на новый тип экономики в 1990 году. Тем не менее Российская фармпромышленность продолжает развиваться и во многом это становится возможным благодаря использованию новейших методов направленного поиска новых лекарственных средств.

Стандарт GMP ("Good Manufacturing Practice", Надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов. В отличие от процедуры контроля качества путём исследования выборочных образцов таких продуктов, которая обеспечивает пригодность к использованию лишь самих этих образцов (и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее к данной партии время), стандарт GMP отражает целостный подход и регулирует и оценивает собственно параметры производства и лабораторной проверки. Российский стандарт GMP был подготовлен Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) и в 2004 году постановлением Госстандарта России от 10 марта 2004 года № 160-ст был утвержден ГОСТ Р 52249-2004 "Правила производства и контроля качества лекарственных средств", который гармонизирован с правилами GMP (Good Manufacturing Practice for medicinal products) Европейского союза. В настоящее время действует ГОСТ Р 52249-2009. Международный стандарт GMP (Good Manufactured Practice) включает в себя достаточно обширный ряд показателей, которым должны соответствовать предприятия, выпускающие ту или иную продукцию. GMP для фармацевтических предприятий определяет параметры каждого производственного этапа — от материала, из которого сделан пол в цеху, и количества микроорганизмов на кубометр воздуха до одежды сотрудников и маркировки, наносимой на упаковку продукции. В настоящее время важнейшими элементами концепции GMP являются: соответствие всей технологической и контрольной документации на производстве содержанию регистрационного досье на соответствующий препарат; жесткий контроль за соблюдением правил, предполагающий не только декларированное, но и фактическое применение санкций к предприятиям-нарушителям. Примечательным временем можно также считать внедрение строгих методических правил в работу государственных органов нормативного контроля лекарств: систем качества, мер по предотвращению конфликта интересов у сотрудников, мер по сохранению конфиденциальности документации. Правила GMP — важный элемент системы обеспечения качества лекарственных средства (ЛС); по существу это — вторая фармакопея. Исходя из этого, внедрение правил отвечает интересам потребителей ЛС. Вместе с тем без их внедрения невозможно нормальное развитие самого фармпроизводства.

Проблема внедрения в отечественную фармацевтическую промышленность правил GMP имеет длинную предысторию. Сами по себе требования, сформулированные в этих правилах, можно условно разделить на три группы:

- оборудование, стерильность, качество помещений;
- методы контроля, ведения документации;
- обучение персонала навыкам работы по правилам GMP.

В мировой практике существует стремление к гармонизации национальных правил с международными, что позволяет унифицировать оборудование, конструкцию помещений и т.п. Следует отметить, что требования GMP постоянно ужесточаются, видоизменяются, так как непрерывно происходит замена и внедрение новых технологий, нового оборудования, новых продуктов, новых лекарственных форм.

Многие элементы технологий, включённые в GMP, были разработаны и использовались в СССР ещё в 1970–1980-е годы.

Однако правила GMP как целостная система, удовлетворяющая мировым стандартам, стали обсуждаться с середины 1990-х годов. Первоначально они воспринимались с большим скептицизмом. Считалось, что их внедрение будет дорогостоящим, неэффективным и в условиях «перестройки» подорвёт производство отечественных лекарственных препаратов. В начале 2000-х годов число «неверующих» сократилось, так как стала понятна роль GMP в повышении качества продукции. Кроме того, эти правила

были обязательным условием для вхождения в Европейский союз, обеспечения экспорта, международного признания. Делались многочисленные попытки написать отечественные правила, гармонизировать их с международными, создать систему обучения персонала и прежде всего руководителей отрасли и предприятий. Однако до сих пор официальным документом для модернизирования фармпредприятий, соответствующим GMP, является ОСТ-42510-98, утверждённый ещё в 1998 году. Он устарел по существу, не подходит под международные стандарты. В связи с этим был осуществлён перевод европейских документов, на основе которых разработали ГОСТ-Р-52249, который был издан в 2004 году. Критика этого документа продолжается до сих пор из-за качества перевода, готовятся новые документы, но все они по сей день носят рекомендательный характер. В федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» (N 61-ФЗ от 12 апреля 2010 года) Минздравсоцразвития предусмотрено введение правил GMP с 2014 года, однако до сих пор не ясно, какой документ будет положен в основу лицензирования. Те отечественные предприятия, которые получили международный сертификат GMP, перестраивали свои производства в соответствии с этими правилами. Очевидно, что из существующих 480 фармпредприятий только небольшая группа сможет пройти лицензирование по современным правилам GMP. Это связано с большими капитальными затратами, необходимостью переподготовки кадров, решением социальных проблем персонала предприятий, которые не пройдут лицензирование. Нужны законодательные решения, которые создадут преференции предприятиям, работающим в соответствии с правилами GMP (в том числе по закупкам госзаказа), налоговые каникулы, уменьшение таможенных платежей на новейшее оборудование. Надо понимать, что технологии фармацевтических производств постоянно изменяются и совершенствуются, что, безусловно, будет отражаться и на международных правилах GMP. Только современные высокорентабельные фармацевтические предприятия могут выдержать соответствие международным стандартам.

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным государственными учреждениями Фармакопейным Комитетом, Фармакологическим Комитетом, Управлением МЗ РФ по внедрению новых лекарственных средств. Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами GLP, GCP и GMP. Знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является официальное разрешение процесса его дальнейшего исследования IND (Investigation New Drug).

Для рационального применения новых лекарственных средств, достижения их максимального терапевтического действия и предупреждения побочных реакций необходимо уже на стадии испытаний получить всестороннюю характеристику препарата, данные обо всех его лечебных и возможных отрицательных свойствах.

Разработка нового лекарства требует длительного времени - от 8 до 12 лет. Это обусловлено высоким и постоянно возрастающим уровнем требований к безопасности и эффективности. Поэтому создание нового препарата требует немалых средств. За рубежом эта цифра оценивается в 350-500 млн \$. В России затраты существенно ниже, но тем не менее по нашим меркам достаточно велики. К тому же высока вероятность получения отрицательного результата: разрабатываемое фармакологическое средство может оказаться токсичным, а данные, полученные на экспериментальных животных, могут не подтвердиться в клинике и др. Поэтому все фармацевтические фирмы очень заинтересованы в получении новых технологий, которые бы снижали и риск получения негативных результатов, и время, затрачиваемое на разработку, и стоимость разработки. Разработчики лекарств всегда были заинтересованы в выявлении уникальных веществ, которые обладают существенной новизной по сравнению с известными препаратами. Поиск базовых структур новых лекарств имеет своей целью выявление веществ из химических классов, где исследуемая активность никогда не была найдена ранее. Акцент "на новые вещества" преобладал в стратегии поиска препаратов ранее, а сейчас наряду с этим исследования сместились в сторону поиска новых мишеней для действия лекарств. Под мишенью понимается биологическая макромолекула, например белок, который связан с патогенезом конкретного заболевания. Например, у вирусов имеются белки, "выключение" которых приводит к гибели вируса. Они могут рассматриваться как мишени для действия новых лекарств. К примеру, при расшифровке генома вируса гепатита С был обнаружен белок протеаза, который участвует в поддержании жизненного цикла этого вируса. Если бы удалось найти ингибиторы данной протеазы, которые бы убивали вирус, но практически не действовали бы на аналогичные белки организма человека, такие вещества стали бы эффективным средством для лечения гепатита С. Подобные подходы развиваются сегодня для лечения многих бактериальных и вирусных инфекций. На рубеже XX-XXI веков усилиями молекулярной биологии достигнута уникальная ситуация, когда полностью расшифрованы геномы около 30 микроорганизмов, еще более 100 находятся в стадии расшифровки. Уже полностью расшифрован геном человека. Это создало новые условия для систематического поиска макромолекул-мишеней действия новых лекарств. Этим занимается специальная область науки - биоинформатика, которая сравнивает между собой генетические последовательности и первичные структуры белков, имеющихся в различных патогенных организмах с набором последовательностей у человека в норме и при патологиях. На этой основе выявляются потенциальные мишени действия лекарств. После выявления подобной мишени встает задача поиска

лигандов - веществ, действующих на данный белок (ингибиторы или активаторы). Здесь в дело вступают компьютерные методы конструирования лекарств. При так называемом прямом поиске лигандов необходимо определить пространственную структуру макромолекулы-мишени. Это может быть сделано либо экспериментальными методами, либо путем компьютерного моделирования. Первый путь достаточно долог и далеко не всегда приводит к успеху, поскольку очень многие белки трудно выделить в интактном (неповрежденном) виде. В настоящее время разрыв между количеством белков с расшифрованной первичной структурой и известной пространственной структурой составляет несколько порядков, поэтому столь важное значение имеет разработка методов компьютерного моделирования пространственной структуры. Подобные методы достаточно успешны, если удастся осуществить моделирование по гомологии, когда среди белков с известной пространственной структурой находится макромолекула, "похожая" по аминокислотной последовательности на новую изучаемую макромолекулу-мишень. После получения трехмерной структуры макромолекулы-мишени и установления особенностей ее активного центра, можно проводить поиск веществ в базах данных образцов химических соединений, которые потенциально являются лигандами данной макромолекулы-мишени. Если подобные лиганды выявляются, то их рассматривают в качестве вероятных базовых структур нового лекарства. После экспериментального подтверждения биологической активности у базовых структур, опять-таки с помощью компьютерных методов, проводится так называемая оптимизация свойств базовой структуры. При этом конструируются, синтезируются и тестируются на биологическую активность аналоги первоначально открытой базовой структуры, обладающие более высокой биологической активностью, более низкой токсичностью и лучшей биодоступностью. Если трехмерную структуру макромолекулы-мишени не удастся определить экспериментально или построить ее модель с помощью компьютерных методов, остается путь поиска первоначальных базовых структур с помощью экспериментального высокопроизводительного скрининга. В настоящее время за рубежом для этой цели используются роботизированные установки, позволяющие тестировать до 100 тыс. веществ на 100-200 мишеней в течение недели. Если базовые структуры выявляются при таком скрининге, то далее их можно использовать в качестве обучающей выборки для поиска веществ-аналогов (по биологическому действию) с помощью комплексных методов в базах данных, содержащих многие миллионы химических соединений.

ЛЕКЦИЯ 35

ТЕПЛОВЫЕ ПРОЦЕССЫ. ТЕПЛООБМЕННЫЕ АППАРАТЫ. ВЫПАРИВАНИЕ. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ВЫПАРИВАНИИ.

Определение, характеристика тепловых процессов

Технологические процессы, скорость которых определяется скоростью подвода или отвода тепла, называют тепловыми. К ним относятся нагревание, охлаждение, конденсация, испарение /сушка, выпаривание жидкостей/ и др. Тепловые процессы широко распространены в фармацевтическом производстве. Они протекают при различных температурах. Самопроизвольно /без затраты энергии/ тепло может передаваться только от среды с более высокой температурой к среде с более низкой температурой. Эта разность температур является движущей силой процесса теплообмена. Теплообмен между телами представляет собой обмен энергией между молекулами, атомами и свободными электронами. В результате теплообмена интенсивность движения частиц более нагретого тела снижается, а менее нагретого возрастает. Тела, участвующие в теплообмене, называются теплоносителями.

Способы передачи тепла

Передача тепла от одного тела к другому может осуществляться 3 способами:

- 1) теплопроводностью,
- 2) конвекцией,
- 3) тепловым излучением.

Теплопроводность

Теплопроводность - это процесс распространения тепла между частицами тела, находящимися в соприкосновении. При этом тепловая энергия передается от одной частицы к другой вследствие их колебательного движения, без перемещения друг относительно друга. Теплопроводность является основным видом распространения тепла в твердых телах за счет колебания атомов в кристаллической решетке или диффузии электронов в металлах. В чистом виде теплопроводность может встречаться также в неподвижных слоях жидкостей, газов или паров.

Закон Фурье

(основной законом передачи тепла теплопроводностью):

$$Q = \frac{\lambda \cdot F \cdot (t_1 - t_2) \cdot \tau}{\sigma} \quad (1)$$

где,

Q - количество передаваемого тепла (например, через металлическую стенку) (Дж),

F - площадь поверхности (m^2),
 $(t_1 - t_2)$ - разность температур ($^{\circ}C$),
 τ - время (с),
 σ - толщина стенки (м),
 λ - коэффициент теплопроводности

. Конвекция

Конвекция - процесс переноса тепла вследствие движения или перемешивания макроскопических объемов жидкости или газа. Конвективный теплообмен происходит одновременно с теплопроводностью. Он может быть естественным / свободным / при наличии разности давлений, плотностей и других условий или принудительным - при перемешивании жидкостей и газов. Перенос тепла конвекцией тем интенсивнее, чем более турбулентно движется вся масса жидкости. При этом уменьшается толщина пограничного ламинарного слоя у поверхности стенки, вдоль которой движется теплоноситель. Поскольку в самом ламинарном слое процесс передачи тепла осуществляется теплопроводностью, а теплопроводность газов и жидкостей невелика, то для интенсификации конвективного обмена необходимо уменьшить толщину пограничного слоя. К уменьшению его толщины приводит повышение турбулентности потока теплоносителя.

Со сложным механизмом конвективного обмена связаны трудности расчетов процесса теплоотдачи. Для удобства расчета в основу его кладут уравнение Ньютона, согласно которому количество тепла, переданное от теплообменной поверхности к окружающей среде (жидкость, газ) или наоборот, прямо пропорционально поверхности теплообмена, разности температур поверхности и окружающей среды и времени τ , в течение которого осуществляется теплообмен:

Уравнение Ньютона (конвективный обмен)

$$Q = \alpha \cdot F \cdot \Delta t \cdot \tau \quad (2)$$

где,

Q - количество тепла, переданное от теплообменной поверхности окружающей среде (Дж),

α - коэффициент теплоотдачи,

F - поверхность теплообмена (m^2),

Δt - разность температур поверхности и окружающей среды ($^{\circ}C$),

τ - время (с).

Величина α зависит от многих факторов: характера движения теплоносителя (ламинарный, турбулентный), его скорости, физических свойств /вязкость, плотность, теплопроводность/, размера и формы поверхности теплообмена

Тепловое излучение

Передача тепла излучением происходит путем переноса тепловой энергии в виде электромагнитных волн различной длины /0,4-40 мкм/, которые лежат в основном в ИК области спектра. В этом случае тепловая энергия переходит в лучистую, а лучистая при поглощении телом вновь превращается в тепло.

Лучеиспускание свойственно всем телам, имеющим температуру выше нуля /по шкале Кельвина/. Твердые тела способны испускать волны всех длин спектра при любой температуре. Однако интенсивность теплового излучения возрастает с повышением температуры тела, и при высоких температурах ($> 6000^{\circ}C$) лучистый обмен между твердыми телами и газами приобретает основное значение.

Поток лучей, испускаемый нагретым телом, попадая на поверхность другого лучеиспускающего тела, частично поглощается, частично отражается и частично проходит сквозь тело без изменений. Лучеиспускательная способность тела тем выше, чем больше его поглощающая способность. Этим объясняется наивысшая лучеиспускательная способность абсолютно черного тела.

Согласно закону Стефана-Больцмана, количество тепла Q (Дж) абсолютно черного тела, излучаемого в единицу времени, пропорционально поверхности излучающего тела и четвертой степени его абсолютной температуры:

$$Q = C_0 \cdot F \left(\frac{T}{100} \right)^4 \quad (3)$$

где,

Q - количество тепла абсолютно черного тела, излучаемого в единицу времени (Дж),

C_0 - коэффициент лучеиспускания, абсолютно черного тела

F - поверхность излучающего тела (m^2),

T - абсолютная температура (K).

для серых тел:

$C = \varepsilon \cdot C_0$,

где

ε - степень черноты тела.

Значения ε приводятся в специальной и справочной литературе.

Рассмотренные способы передачи тепла отдельно встречаются редко, они обычно сопутствуют друг другу, т.е. происходит сложный теплообмен

Источники тепла, теплоносители

Прямые теплоносители

Основными промышленными источниками тепла являются дымовые /топочные / газы и электроэнергия. Это так называемые прямые источники тепла.

Величина α зависит от многих факторов: характера движения теплоносителя (ламинарный, турбулентный), его скорости, физических свойств /вязкость, плотность, теплопроводность/, размера и формы поверхности теплообмена

Тепловое излучение

Передача тепла излучением происходит путем переноса тепловой энергии в виде электромагнитных волн различной длины /0,4-40 мкм /, которые лежат в основном в ИК области спектра. В этом случае тепловая энергия переходит в лучистую, а лучистая при поглощении телом вновь превращается в тепло.

Лучеиспускание свойственно всем телам, имеющим температуру выше нуля /по шкале Кельвина/. Твердые тела способны испускать волны всех длин спектра при любой температуре. Однако интенсивность теплового излучения возрастает с повышением температуры тела, и при высоких температурах (> 6000С) лучистый обмен между твердыми телами и газами приобретает основное значение.

Поток лучей, испускаемый нагретым телом, попадая на поверхность другого лучеиспускающего тела, частично поглощается, частично отражается и частично проходит сквозь тело без изменений. Лучеиспускательная способность тела тем выше, чем больше его поглощающая способность. Этим объясняется наивысшая лучеиспускательная способность абсолютно черного тела.

Согласно закону Стефана-Больцмана, количество тепла Q (Дж) абсолютно черного тела, излучаемого в единицу времени, пропорционально поверхности излучающего тела и четвертой степени его абсолютной температуры:

$$Q = C_0 \cdot F \left(\frac{T}{100} \right)^4 \quad (3)$$

где,

Q - количество тепла абсолютно черного тела, излучаемого в единицу времени (Дж),

C_0 - коэффициент лучеиспускания, абсолютно черного тела

F - поверхность излучающего тела (m^2),

T - абсолютная температура (К).

для серых тел:

$$C = \varepsilon \cdot C_0,$$

где

ε - степень черноты тела.

Значения ε приводятся в специальной и справочной литературе.

Рассмотренные способы передачи тепла отдельно встречаются редко, они обычно сопутствуют друг другу, т.е. происходит сложный теплообмен

Источники тепла, теплоносители

3.1. Прямые теплоносители

Основными промышленными источниками тепла являются дымовые /топочные / газы и электроэнергия. Это так называемые прямые источники тепла.

Топочные газы

Топочные газы получают при сжигании в топках различных видов топлива / нефти, газа, мазута / и представляют собой продукты окисления топлива атмосферным воздухом. Они содержат кислород, азот, оксиды углерода, азота, сернистый газ, водяные пары и др. вещества. Применяются в тех случаях, когда нужно осуществить теплообмен при высоких температурах / до 10000С /.

Недостатки топочных газов: а/ при непосредственном контакте с нагреваемым объектом возможно его загрязнение сажей, каплями жидкого топлива, сернистым газом и др.; б/ нагрев неравномерный, трудно регулируемый, из-за чего возникает опасность перегрева и пожара.

Электрическая энергия

Ее использование перспективно, так как электрические устройства для нагревания обладают высоким КПД. Например, с помощью некоторых электрических устройств можно перевести в тепло до 95% электрической энергии. Однако, в таких целях электроэнергия в фармпроизводстве применяется пока незначительно, так как, во-первых, стоимость ее сравнительно велика и, во-вторых, нет специальной обогревательной аппаратуры для нужд фармпроизводства.

В фармацевтическом производстве электрическая энергия широко используется для приведения в движение электромоторов. Нашли применение токи высокой частоты для сушки некоторых фармпрепаратов, гранулята и других объектов.

В целом , прямые источники тепла для нагревания применяются довольно редко . Чаще используются теплоносители , которые получают тепловую энергию от основных источников и передают ее нагреваемому объекту - так называемые промежуточные теплоносители.

Промежуточные теплоносители

К числу распространенных промежуточных теплоносителей / нагревающих агентов / относятся водяной пар , горячий воздух , горячая вода , а также так называемые высокотемпературные теплоносители - перегретая вода, минеральные масла , органические жидкости , расплавленные соли и др.

Охлаждающие агенты

В качестве охлаждающих агентов применяются в основном холодная вода , воздух , холодильные рассолы . Выбор теплоносителя зависит в первую очередь от требуемой температуры нагрева или охлаждения и необходимости ее регулирования . Кроме того , промышленный теплоноситель должен обеспечивать высокую интенсивность теплообмена при небольших его расходах , должен быть негорюч , нетоксичен , термически стоек , дешев и доступен .

Для охлаждения до обычных температур /10-300С/ широко используют воду и воздух. Для охлаждения до температур ниже 00С применяют холодильные агенты, представляющие собой пары низкокипящих жидкостей /например, аммиака/, сжиженные газы / СО и др./ или холодильные рассолы /водные растворы NaCl, CaCl₂ др./

Аппараты, предназначенные для передачи тепла от одного объекта к другому с целью нагревания или охлаждения одного из них, носят название теплообменников .

Нагревающие агенты

Наиболее распространенным промежуточным горячим теплоносителем является водяной пар . Это объясняется существенными достоинствами его как теплоносителя :

- пар имеет высокое значение теплоты конденсации (540 ккал/кг), что позволяет получить большие количества тепла при относительно небольшом расходе теплоносителя ;
- температура конденсации пара /при данном давлении/ постоянна, что дает возможность точно поддерживать температуру нагрева , а также в случае необходимости регулировать ее , изменяя давление пара ;
- пар легко транспортировать на большие расстояния по трубопроводам за счет его собственного давления ;
- КПД нагревательных паровых устройств довольно высок ;
- пар доступен , пожаробезопасен , нетоксичен . Основным недостатком водяного пара - значительное возрастание давления с повышением температуры . Вследствие этого температуры , до которых можно производить нагревание насыщенным водяным паром , обычно не превышает 180-1900 С

Водяной пар

Водяной пар может быть влажным / содержит капли воды / и сухим. Состояние сухого пара неустойчиво. Сухой пар переходит во влажный пар или при дополнительном подводе тепла - в перегретый пар .

Перегретый пар - такой пар, температура которого выше температуры кипения воды при данном давлении. При охлаждении перегретый пар не конденсируется до тех пор, пока его температура не будет равна температуре кипения воды при данном давлении. Перегретый пар легко транспортируется по паропроводу, понижая только свою температуру. Однако при неосторожной работе с ним, можно получить ожоги, так как перегретый пар невиден для глаза.

Водяной пар может отдавать тепло двумя способами: 1. Через стенку теплообменного аппарата. В этом случае нет смешения теплоносителей , водяной пар называется глухим. 2. Второй способ предусматривает обогрев при непосредственном контакте водяного пара с обогреваемой средой. Пар в этом случае называют острым. Такой способ нагрева проще нагрева глухим паром и позволяет лучше использовать тепло пара, так как паровой конденсат смешивается с нагреваемой жидкостью и их температуры выравниваются. Применяется в тех случаях, когда допустимо смешивание нагреваемой среды с паром.

Нагретый воздух

Нагретый воздух является горячим промежуточным теплоносителем.

Коэффициент теплоотдачи воздуха в 500 раз меньше, чем коэффициент теплоотдачи водяного пара, поэтому его рационально использовать при непосредственном контакте с обогреваемым объектом. Наиболее часто воздух используется как сушильный агент в конвективных /воздушных/ сушилках. При этом он характеризуется рядом показателей: температурой, влажностью /абсолютной и относительной /, влаго- и теплосодержанием / см. {1}, с. 77-79 /.

Горячая вода как промежуточный теплоноситель обладает определенными недостатками по сравнению с насыщенным водяным паром : коэффициенты теплоотдачи горячей воды, как и любой другой жидкости, ниже, чем у водяного пара ; температуру горячей воды трудно регулировать, так как она снижается вдоль поверхности теплообмена, что ухудшает равномерность нагрева. Горячая вода применяется обычно для нагрева до температур не более 1000С. Для температур выше 1000С в качестве теплоносителя могут использовать воду, находящуюся под избыточным давлением.

Высокотемпературные теплоносители

Высокотемпературные теплоносители /минеральные масла, глицерин, нафталин, кремнийорганические соединения и др./ позволяют получать высокие температуры / 200-250 С и более / без давления в системе или при умеренных давлениях. В фармацевтической промышленности используются крайне редко.

Теплообменники

Классификация теплообменников

1. В зависимости от назначения :

- 1) нагревателями
- 2) холодильниками /конденсаторами/.

2. В зависимости от характера движения теплоносителя :

- 1)-прямоточными

хол →

→ гор

- 2) противоточными

хол →

← гор

- 3) с перекрестным движением теплоносителей гор. →

хол.

↓

3. По способу передачи тепла :

- 1) поверхностные
- 2) смешения

В поверхностных теплообменниках передача тепла осуществляется через стенку-перегородку, разделяющую теплоносители, т.е. через поверхность теплообмена. В теплообменниках смешения передача тепла происходит за счет непосредственного контакта теплоносителей.

4. По схеме работы в технологическом цикле :

- 1) периодического действия
- 2) непрерывного действия

5. По конструкции, например (возможны различные технические решения и приемы, частные случаи) :

- 1) К теплообменникам - нагревателям
 - а) паровые рубашки,
 - б) кожухотрубные
 - в) змеевиковые теплообменники,
 - г) "труба в трубе",

) ребристые теплообменники / калориферы / и др.

Их описание подробно приведено в учебниках /

6. По форме контакта со средой теплообмена:

- 1) поверхностные
- 2) смешения.

Все вышеперечисленные теплообменники-нагреватели относятся к поверхностным.

Теплообменники - конденсаторы могут быть поверхностными и смешения.

Назначение поверхностных конденсаторов:

1. Улавливание и конденсация паров ценных жидкостей.
2. Создание разрежения в установке, в которой находится конденсатор.

Назначение конденсаторов смешения:

1. Создание разрежения в установке, в которой находится конденсатор. Поверхностные конденсаторы могут быть трубчатые и змеевиковые и, в отличие от нагревателей, только с противоточным движением теплоносителей / пар подается сверху, охлаждающий агент снизу - противотоком к естественному движению /.

Конденсаторы смешения могут быть прямо- и противоточными. Внутри этих конденсаторов имеются перфорированные полки, тарелки и другие приспособления для достижения наибольшей поверхности контакта пара и холодного теплоносителя.

В прямоточных конденсаторах смешения вода и пар движутся в одном направлении /сверху/, в противоточных - пар снизу, а вода сверху. В противоточных конденсаторах имеется патрубок, через который с помощью вакуум-насоса откачивают несконденсировавшиеся газы / они резко уменьшают разрежение в системе /. Смесь воды и конденсата выводится из конденсатора водяным насосом.

Теплообменные аппараты всех типов должны работать при оптимальном тепловом режиме, с минимальным расходом тепла.

Перспективы исследования теплообменных процессов.

Современные тенденции при изучении тепловых процессов заключаются в дальнейшем уточнении и обобщении данных об интенсивности переноса теплоты для различных технологических процессов, в использовании вычислительной техники в расчетах теплообмена и выборе экономически оптимальных теплообменников. Кроме того совершенствуется техника теплообмена путем создания новой высокоэффективной и надежной теплообменной аппаратуры, которая позволяет более полно использовать энергетические ресурсы и уменьшить тепловое загрязнение окружающей среды.

При производстве многих фармацевтических препаратов возникает необходимость в удалении части растворителя или экстрагента с целью концентрирования (сгущения) исходной жидкости. Такая обработка может быть осуществлена с помощью выпаривания для практически нелетучих веществ.

Выпаривание - тепловой процесс, достаточно распространенный в фармацевтической технологии для концентрирования растворов, сгущения извлечений из фито- и биосырья. Выпаривание, может быть заверша-

ющей стадией технологического процесса /получение густого экстракта/ или промежуточной /сгущение извлечений с последующим высушиванием, очистка извлечения/. Этот процесс может быть использован для получения растворителя в чистом виде, например, дистиллированной воды. Таким образом, Выпаривание - это процесс удаления растворителя или экстрагента при нагревании.

Тепло для выпаривания подводят любыми *теплоносителями*, применяемыми для нагревания. Чаще всего используют водяной пар, который называют греющим, или первичным.

Пар, образующийся при выпаривании, называют вторичным. Это пар, который отводится из вакуумного аппарата в конденсатор. Выпаривание предусматривает частичное удаление жидкости в виде паров при температуре ее кипения, когда превращение жидкости в пар происходит не только с ее поверхности, но и по всему объему упариваемого объекта. При температурах ниже температур кипения испарение происходит только с поверхности жидкости.

Внешнее давление обуславливает точку кипения жидкости. Поэтому *температуру кипения определяют как температуру, при которой парциальное давление пара над жидкостью равно внешнему давлению*. Так, при уменьшении давления на 2,7 мм рт.ст. температура кипения воды понижается на 0,1⁰С. Такая же зависимость прослеживается и для других жидкостей, выделяющих паровую фазу.

1. Способы выпаривания

1.1. Выпаривание при атмосферном давлении

Выпаривание может быть проведено:

- при атмосферном давлении (простое выпаривание)
- при давлении меньшем, чем атмосферное (вакуумное выпаривание).

Выпаривание при атмосферном давлении малоприменимо - очень большие затраты времени, колебания атмосферных факторов (температура, влажность).

1.2. Вакуумное выпаривание

В промышленных условиях широко применяется вакуумное выпаривание, при котором температура выпаривания значительно ниже, что способствует сохранению без разложения многих термолабильных веществ в упариваемом объекте; кроме того, процесс вакуумного выпаривания становится более производительным по сравнению с выпариванием при атмосферном давлении..

2. Аппараты для выпаривания

Вакуумное выпаривание осуществляется в *вакуум-выпарных установках*. Количество аппаратов в установке зависит от ценности получаемого конденсата. Если конденсат представляет интерес для производства /например, спирт/, то в установке монтируются: вакуум-выпарной аппарат, брызголовушка, поверхностный конденсатор, два сборника конденсата, ресивер и вакуумный насос.

Если конденсат не представляет ценности /вода/, то в установку подключаются: вакуум-выпарной аппарат, брызголовушка, конденсатор смешения и вакуумный насос.

В вакуум-выпарных установках используют вакуум-выпарные аппараты /испарители/ разной конструкции - шаровые, трубчатые /с циркуляционной трубой и пленочные / и роторные пленочные. Основное назначение конденсатора - конденсировать образующиеся пары; создавать разрежение в установке в момент конденсации паров. Брызголовушка предназначена уменьшить материальные потери из-за брызгоуноса и пенообразования и предупредить загрязнение конденсата выпариваемой жидкостью за счет ее переброса из испарителя.

Сборники конденсата представляют собой цилиндрические емкости стенки которых рассчитаны на создаваемое в них разрежение. Один из двух находится в работе, другой - на разгрузке. Два сборника обеспечивают относительную непрерывность работы установки, являясь ее емкостями для ценного конденсата.

Ресивер устанавливается между сборником и вакуум-насосом. Назначение ресивера в том, что он может служить запасным сборником, выполнять роль "буфера" и быть дополнительным хранителем вакуума. Как запасной сборник ресивер, предохраняет вакуумный насос от попадания в него конденсата; как "буфер", он сглаживает воздушные толчки, характерные для работающего поршневого вакуум-насоса; как хранилище вакуума может обеспечить непродолжительную работу вакуумной установки в случае непредвиденной поломки вакуумного насоса.

Вакуумный насос создает разрежение в установке и поддерживает его на постоянном уровне.

3. Побочные явления при выпаривании, их предупреждение

Выпаривание жидкостей сопровождается рядом побочных явлений: пенообразование, брызгоунос, инкрустация, температурный эффект и гидростатический эффект. Проведение упаривания без учета этих явлений приводит к получению недоброкачественного продукта и его частичной потере.

3.1. Пенообразование

характерно для извлечений, содержащих сапонины. При выпаривании оно создает угрозу переброса жидкости в конденсатор. Для предупреждения этого явления:

- заполняют вакуум-выпарной аппарат на треть его объема, чтобы уровень жидкости был ниже поверхности обогрева с помощью паровой рубашки;
- используют мешалки;
- выравнивают давление в аппарате с атмосферным;
- прибегают к фильтрованию извлечения перед выпариванием;
- применяют пеногасители.

3.2. Брызгоунос

Имеет место при интенсивном кипении выпариваемой жидкости. При этом капельная фаза, уносимая парами, попадает в конденсатор. Для предупреждения этого явления:

- устанавливают брызгоголовушки между испарителем и конденсатором;
- уменьшают интенсивность кипения жидкости за счет увеличения внешнего давления или уменьшения температуры подводимого тепла.

3.3. Инкрустация

/ или образование осадка / сопровождается коагуляцией экстрактивных веществ в извлечении при выпаривании. Эти вещества оседают, образуя плотный слой "накипи". При этом имеют место материальные потери и ухудшение качества конечного продукта, так как слой на стенке аппарата содержит экстрактивные вещества, продукт может загрязняться разложившимися в пристенном слое веществами. Кроме того, ухудшаются условия теплопередачи через слой "накипи", что удлинит выпаривание и удорожает конечный продукт.

Для предупреждения этого явления:

- применяют перемешивание;
- заканчивают выпаривание раньше, чем образуется слой "накипи".

3.4. Температурный эффект

/ или депрессия / связан с прекращением кипения выпариваемой жидкости по мере увеличения ее вязкости / а значит, уменьшения экстракта в ней / при определенных неизменных параметрах температуры и разрежения. Разность между температурами кипения выпариваемой жидкости в разные промежутки времени и чистого растворителя называется температурной депрессией и может достигать 5-8°C. Депрессия повышается с увеличением концентрации жидкости при выпаривании. Для преодоления этого явления с учетом свойств действующих веществ:

- повышают температуру кипения за счет увеличения тепловой энергии греющего пара;
- углубляют разрежение в испарителе.

3.5. Гидростатический эффект

/или депрессия/ вызывается отличающимися показателями температур кипения в разных слоях. Нижние слои жидкости испытывают давление верхних слоев и внешнего / над жидкостью / давления. А так как давление обуславливает

температуру кипения жидкости, то ее нижние слои закипают при более высокой температуре, чем верхние, что безразлично для термолабильных веществ.

Для устранения этого явления - проводят выпаривание в тонком слое жидкости, для чего используют пленочные выпарные аппараты.

Таким образом, для правильного и экономичного проведения технологического процесса необходимо учитывать все явления, сопровождающие выпаривание.

В настоящее время в химико-фармацевтической промышленности наблюдается рост технического уровня выпарного оборудования. Наиболее перспективными являются роторно-пленочные аппараты, имеющие преимущества:

- малое время пребывания продукта в зоне нагрева, благодаря чему не происходит его термического разложения;
- высокая интенсивность теплообмена;
- высокая степень концентрирования исходных жидкостей;

ЛЕКЦИЯ 36

СУШКА

1. Сушка. Общие понятия.

Сушкой называют процесс удаления влаги из твердых и жидких материалов путем ее испарения и отвода образующихся паров. Процесс сушки занимает важное место в производстве лекарственных препаратов и, как правило, влияет на качество готовой продукции. Объектами сушки могут быть разнообразные материалы на различных стадиях их переработки: сырье, полупродукты, готовые препараты. Стадия сушки может иметь место в технологическом процессе производства таблеток, гранул, экстракционных препаратов, био-препаратов и т.д.

В зависимости от характера подвода теплоты различают следующие методы сушки:

- 1) **конвективная сушка** осуществляется путем непосредственного соприкосновения влажного материала с теплоносителем (нагретым воздухом или газом);
- 2) **контактная сушка** проводится нагреванием влажного материала горячим теплоносителем через разделяющую непроницаемую стенку
- 3) специальные методы сушки:

а/ **диэлектрическая сушка** токами высокой частоты,

б/ **радиационная сушка** инфракрасными лучами,

в/ **сублимационная сушка** возгонкой льда при глубоком вакууме.

В фармацевтическом производстве сушку часто совмещают с другими технологическими процессами - грануляцией, измельчением и т.д. По своей физической сущности сушка - сложный тепло- и массообменный процесс, скорость которого в основном определяется скоростью диффузии влаги в материале. При сушке влага перемещается из глубины материала к поверхности и затем удаляется из материала. Теплота, необходимая для нагрева материала при сушке, подводится к поверхности и распространяется вглубь материала. Таким образом, процесс сушки представляет собой сочетание процессов тепло- и массообмена, причем перенос теплоты и массы происходит в противоположных направлениях. Процесс сушки не должен сопровождаться нежелательным изменением структурно-механических свойств высушиваемого материала, образованием полиморфных форм, химическими реакциями, приводящими к снижению или потере терапевтической активности лекарственных веществ.

Теоретические основы сушки складываются из статики и кинетики процесса.

2. Теоретические основы сушки

2.1. Статика

Влажный материал

может не только отдавать влагу путем испарения в окружающую среду, но при определенных условиях и поглощать ее. Влажный твердый материал представляет собой бинарную дисперсную систему, состоящую из твердого тела и влаги, которая находится в микропорах и на поверхности твердого тела. Состав влажного твердого материала характеризуется влажностью, выражаемой в процентах.

Среда

окружающая влажный материал, является бинарной смесью сухого воздуха и водяного пара. Обозначим парциальное давление водяного пара в воздухе P_p . Влаге, содержащейся в материале, соответствует определенное равновесное давление водяного пара над высушиваемым материалом P_m . Для проведения сушки P_m должно быть больше P_p . Таким образом, условием удаления влаги из материала является неравенство $P_m > P_p$.

В течение определенного времени сушки влажность материала приближается к некоторому пределу и в этот момент $P_m = P_p$. Таким образом наступает равновесие обмена влагой между материалом и окружающей средой, и процесс сушки прекращается. В этот момент материал имеет устойчивую влажность, называемую равновесной. Давление водяного пара над высушиваемым материалом P_m зависит от влажности материала, характера связи с ним и температуры. С ростом влажности материала и температуры значение P_m возрастает. Различают *несколько форм связи влаги с материалом*.

Формы связи влаги с материалом

- 1) **Механическая** - охватывает поверхностную влагу смачивания и капиллярную, удаляется наиболее легко.
- 2) **Физико-химическая** связь характерна для всех видов внутриклеточной влаги:
 - а/ адсорбционно - связанной,
 - б/ осмотически - удержанной /влага набухания/,
 - в/ структурной. Этот вид влаги удаляется значительно труднее.
- 3) **Химическая связь** характерна для гидратной или кристаллизационной влаги. Эта влага в процессе сушки обычно не удаляется.

Независимо от характера связи влагу, прочно связанную с материалом, называют *гигроскопической*. Эта влага не может быть полностью удалена из материала в процессе сушки. Вся влага, удаляемая из материала в условиях тепловой сушки, называется свободной. Влажный материал отдает вначале менее прочно связанную влагу - поверхностную, а также влагу из макрокапилляров. Затем удаляется часть гигроскопической влаги из мелких капилляров - адсорбционно связанная и осмотически удерживаемая за счет набухания, внутриклеточная влага.

Влажность воздуха

Процесс сушки зависит не только от свойств материала, но и от свойств окружающей среды, т.е. сушильного агента. Воздух выполняет двойную роль:

1/ Он является горячим теплоносителем, с помощью которого материал нагревается;

2/ Он является средой, в которую переходит влага. Таким образом, в сушильных установках воздух влажный и характеризуется

следующими параметрами: *температурой, влажностью, влаго- и теплосодержанием*. Влажный материал можно сушить холодным воздухом, но горячий воздух способствует более быстрому прогреву материала и легкому испарению влаги. Влажность воздуха различают абсолютную и относительную.

Абсолютная влажность - количество водяных паров / в килограммах/, содержащихся в 1 м³ влажного воздуха. При понижении температуры или увлажнении воздуха находящийся в нем пар становится насыщенным.

Относительная влажность - отношение абсолютной влажности при той же температуре и давлении к максимально возможному количеству пара в условиях насыщения. Относительную влажность воздуха можно выразить отношением плотностей пара или отношением давлений:

$$\varphi = \frac{\rho_1}{\rho_2} = \frac{P_1}{P_2} \quad (1)$$

где,

φ - относительная влажность,

P_1 P_2 - парциальное давление пара при данных условиях и насыщенного,

ρ_1 и ρ_2 - плотность пара при данных условиях и насыщенного.

Для выражения относительной влажности в процентах значение умножается на 100. Доводить значение относительной влажности до 100% не следует во избежание выделения капельножидкой фазы. Влагосодержание воздуха - количество содержащихся в воздухе водяных паров / в килограммах /, отнесенное к 1 кг абсолютного сухого воздуха.

$$X = 0.622 \frac{\varphi \cdot P_2}{P - \varphi \cdot P_2} \quad (2)$$

где,

X - влагосодержание воздуха,

P - общее давление влажного воздуха,

P_2 - давление насыщенного пара

φ - относительная влажность.

0,622 - отношение молекулярных масс водяного пара и сухого воздуха.

Влагосодержание и теплосодержание

Влагосодержание характеризует процесс массообмена. Между влажностью и влагосодержанием существует прямая зависимость. Однако, в отличие от влажности, влагосодержание не зависит от температуры.

Теплосодержание /энтальпия/ влажного воздуха выражается суммой энтальпии сухого воздуха и водяного пара. Без учета тепловых потерь теплосодержание воздуха в процессе конвективной сушки остается постоянным. Воздух отдает тепло материалу на испарение влаги. Пар переходит в воздух, увеличивая его влагосодержание, и приносит то же количество тепла, которое затрачено на его испарение.

1.2.2. Кинетика

Под кинетикой процесса сушки понимают изменение влагосодержания материала и температуры воздуха с течением времени.

Скорость сушки

Скорость сушки - количество влаги, испаряемой с единицы поверхности высушиваемого материала за единицу времени.

$$U = \frac{W}{F \cdot \tau} \quad (3)$$

где,

U - скорость сушки, кг/м²*с,

W - количество испаряемой влаги, кг,

F - поверхность высушиваемого материала, м²,

τ - время сушки, с.

Скорость сушки зависит от следующих факторов:

1. природы высушиваемого материала - его структуры, химического состава,
2. характера связи влаги с материалом и др.;
3. Формы высушиваемого материала - размеров кусков, толщины слоя ;
4. Начального и конечного влагосодержания материала;
5. Внешних факторов - влажности, температуры, скорости движения воздуха;
6. Характера и условий сушки - перемешивание материала, характер перемешивания или сушки в неподвижном слое.

Процесс сушки как массообменный процесс, выражается уравнением массопередачи, объединяющим молекулярную и конвективную диффузии:

$$W = K * F (P_n - P_1) * \tau \quad (4) \quad ,$$

где

W - количество испарившейся влаги,

K - коэффициент массопередачи,

F - поверхность раздела фаз,

P_n - давление паров влаги у поверхности материала,

P₁ - парциальное давление паров в воздухе ,

τ - время сушки

Движущая сила процесса сушки определяется разностью давлений P_n - P₁. Чем больше эта разница, тем интенсивнее идет процесс испарения влаги. При P_n - P₁ = 0 наступает равновесие в процессе обмена влагой между материалом и средой, и сушка прекращается.

Процесс сушки

Процесс сушки складывается из нескольких этапов. Диаграмму процесса сушки см. в учебнике ({1} , С.80)

Прогрев влажного материала.

Температура материала повышается до постоянной, влажность снижается незначительно. Этот период кратковременный.

Период постоянной наибольшей скорости сушки.

Удаляется свободная влага. Температура материала постоянна. Влага испаряется со всей поверхности. *Внутренняя диффузия* настолько интенсивна, что обеспечивает поступление к поверхности более чем достаточного количества влаги. Поэтому скорость сушки постоянна и определяется скоростью внешней диффузии. В конце этого периода на поверхности материала появляются высушенные участки.

Период падающей скорости сушки.

Начало этого периода - критическая точка процесса сушки. В этом периоде скорость сушки полностью зависит от

скорости диффузии влаги изнутри материала к его поверхности. Вначале скорость внутренней диффузии падает более или менее равномерно, поэтому и скорость сушки в данный отрезок времени снижается равномерно - равномерно падающая скорость сушки. По мере продолжающегося испарения влага все с большим трудом поступает к поверхности, и наступает стадия неравномерно падающей скорости, когда влага начинает испаряться уже в капиллярах.

Этот период сушки в большей степени зависит от структуры высушиваемого материала и толщины его слоя. К концу периода температура материала повышается и достигает температуры окружающей среды, влажность снижается до равновесной и скорость сушки становится равной нулю, т. е. процесс сушки прекращается.

1.3. Сушильные аппараты

(см. схемы в приложении на стр. 20)

Процесс сушки осуществляется в сушильных аппаратах, или сушилках. Совокупность сушильного аппарата со вспомогательными аппаратами называется сушильной установкой. В зависимости от агрегатного состояния высушиваемых веществ различают сушильные аппараты для твердых веществ и для жидкостей. По способу организации процесса различают сушилки периодического и непрерывного действия. По способу подвода тепла сушилки делятся на контактные и конвективные /воздушные/.

1.3.1. Контактные сушилки

В контактных сушилках высушиваемое вещество располагается непосредственно на обогреваемой поверхности, тепло передается через твердую непроницаемую перегородку. Из материала испаряется влага, и пары диффундируют в окружающий воздух. Для ускорения сушки и проведения процесса при пониженной температуре в сушилках уменьшают давление, т. е. процесс проводят под вакуумом. Это особенно важно при высушивании термолабильных веществ. Из контактных сушилок наиболее широко применяются:

Вакуум-сушильный шкаф

/ см. схему учебника (т.1, С. 87-88)/. Это сушилка периодического действия, в которой можно сушить самые разнообразные материалы.

Д о с т о и н с т в а вакуум-сушильных шкафов : простота устройства, возможность одновременной сушки нескольких материалов, небольшой унос высушиваемого материала с отходящими из сушилки влагой и воздухом.

Н е д о с т а т к и - периодичность работы и в связи с этим большая затрата времени на загрузку и выгрузку материала; необходимость применения ручного труда и низкая производительность; сушка проводится в неподвижном слое.

Вальцовые сушилки

которые могут быть *одновальцовыми и двухвальцовыми*. Одновальцовые сушилки различают с *погруженным вальцом и непогруженным* ({1}, С. 87-89, 2, С. 123-124). Вальцовые сушилки - *непрерывнодействующие*, используются для сушки жидких и пастообразных материалов.

Д о с т о и н с т в а вальцовых сушилок: непрерывная сушка и экономичность процесса, обусловленная малыми потерями тепла с отработанным воздухом.

Н е д о с т а т к и вальцовых сушилок: сравнительно высокая влажность высушенного продукта и возможность перегрева материала.

1.3.2. Конвективные сушилки

В конвективных сушилках высушивание проводится потоком газа- теплоносителя, чаще всего воздуха. Конструкции этих сушилок очень разнообразны, но все они имеют следующие узлы:

- камеру, в которой происходит контакт высушиваемого материала с сушильным агентом ;
- калорифер для подогрева воздуха;
- вентилятор для транспорта сушильного агента.

К ним относятся:

Камерные сушилки

Они периодического действия, имеют одну или несколько прямоугольных камер с полками. Высушиваемый материал находится на противнях в неподвижном состоянии. Воздух засасывается вентилятором, подогревается в калорифере и перемещается над слоем материала между полками. Отработанный влажный воздух после очистки фильтрами выбрасывается в атмосферу.

Сушка в таких сушилках проходит неравномерно. В то время, когда на нижней полке материал уже высох, на верхней полке он еще влажный. При досушивании материала на верхней полке возможен перегрев его на нижней. Поэтому противни с материалом надо время от времени менять местами. Кроме того, процесс сушки продолжителен, и имеет место потеря тепла при загрузке и выгрузке камер, которые осуществляются вручную. Более рациональными являются шкафные воздушно-циркуляционные сушилки, которые являются разновидностью камерных сушилок (1, С. 81-83). Для осуществления более равномерного и мягкого режима сушки, снижения расхода воздуха и тепла проводится частичная рециркуляция и промежуточный подогрев воздуха в камере. Однако сушка материала в сушилках этой конструкции проходит в неподвижном слое, поэтому продолжительность сушки велика и сушилки обладают малой производительностью.

Ленточные сушилки

основной частью которых является горизонтальный транспортер, движущийся в сушильной камере. Ленты транспортера изготавливают сплошными из ткани или сетчатыми из металла. Сушилки могут быть *прямоточными и противоточными*. Более эффективны и чаще используются противоточные сушилки. Высушенный материал имеет меньшую влажность, чем при прямом потоке, но возможен перегрев материала. В сушилках с сетчатой лентой теплоноситель проходит в направлении, перпендикулярном плоскости ленты.

Ленточные сушилки могут быть *одноярусные и многоярусные*. В одноярусной сушилке материал лежит , не перемешиваясь, что ухудшает сушку. В многоярусных сушилках материал пересыпается с ленты на ленту, при этом хорошо перемешивается и процесс сушки интенсифицируется. В связи с этим чаще применяются многоярусные ленточные сушилки непрерывного действия, схему см. в учебнике (1, С. 82-84). В фармацевтическом производстве для высушивания растительного сырья используют ленточные сушилки СПК-30 и СПК-45. Они имеют 5 сетчатых ленточных транспортеров. Цифра означает общую рабочую площадь сети. Горячий воздух проходит снизу вверх через транспортер с промежуточным подогревом в калориферах. Отработанный воздух из сушилки отсасывается вентилятором.

Сушилки с кипящим / псевдосжиженным / слоем

нашли применение в фармацевтическом производстве. В этих сушилках используются свойства взвешенного слоя, при котором его частицы вследствие контакта с газовой фазой приводятся в состояние, подобное жидкому /как бы "кипят"/. Сушилки сравнительно просты по устройству, отличаются интенсивным тепло- и массообменом между твердой и газовой фазами при интенсивном

перемешивании материала в объеме кипящего слоя. В результате этого продолжительность процесса сушки сокращается до нескольких минут / 20-60 мин./, способствуя повышению производительности сушилок и качества высушиваемого материала при отсутствии его разложения. Сушилки с кипящим слоем могут быть периодического и непрерывного действия. Принципиальную схему сушилки см. в учебнике ({1}, С.84-85).⁹

Недостатки таких сушилок: - непригодность для сушки материалов, трудно поддающихся псевдосжижению

/ материалов с высокой влажностью, с крупными размерами частиц и т.д./ Сушилки пригодны только для веществ с большой удельной поверхностью;

- истирание и значительный унос твердых частиц.

Широкое внедрение этого оборудования с автоматизированным управлением позволило совместить сушку с рядом технологических операций: смешением, гранулированием, опудриванием, что позволило исключить ряд транспортных операций и улучшить условия труда. Сушилки выпускаются Пензенским заводом дезхимоборудования: СП, СМК, ИТМО.

Распылительные сушилки

применяются при высушивании жидких материалов, особенно термолабильных: экстракты лекарственных растений, ферментные препараты, кровезаменители, некоторые антибиотики .

Материал диспергируется и высушивается в потоке газообразного теплоносителя. Диспергирование жидкости осуществляется механическими, пневматическими форсунками или центробежными дисками. При этом образуется большое количество полидисперсных капель, что приводит к получению значительной поверхности диспергированных частиц. При этом происходит интенсивный тепло- и массообмен с теплоносителем, и распыленные частицы быстро отдают влагу. Весь процесс сушки занимает всего несколько секунд. Даже при высокой температуре теплоносителя разложение продукта в распылительных сушилках не происходит, и в результате получают тонкоизмельченный продукт высокого качества, не требующий дальнейшего измельчения. Схему распылительной сушилки непрерывного действия см. в учебнике ({1}, С. 85-86).

Недостатком распылительных сушилок являются большие размеры сушильной камеры вследствие малой скорости теплоносителя, значительный расход энергии и тепла и несколько сложное оборудование сушильной камеры / устройства для диспергирования, пылеулавливающие устройства /.

Сушилки с силикагелевыми колонками

(2, С. 120-121). Подогретый воздух проходит через колонку с адсорбентом /силикагель/, обезвоживается, и в совершенно сухом состоянии

поступает в сушильную камеру. За счет циркуляции сухого нагретого воздуха значительно ускоряется процесс сушки.

1.3.3. Специальные методы сушки

В фармацевтической промышленности находят применение и специальные методы сушки: инфракрасными лучами, в поле токов высокой частоты, сублимацией (возгонкой в глубоком вакууме), ультразвуком-20-

Сушка инфракрасными лучами /радиационная сушка/

Инфракрасные лучи - невидимые лучи, примыкающие к красному участку видимой части спектра. Энергия, излучаемая инфракрасными лучами, значительно превышает энергию излучения видимых лучей, поэтому способствует более интенсивному удалению влаги, чем при конвективной или контактной сушке. Лучистый поток тепла проникает частично внутрь капиллярно-пористых тел на глубину до 2 мм. Попадая в капилляры тела, лучи почти полностью поглощаются вследствие ряда отражений от стенок. Поэтому при сушке термизлучением коэффициент теплообмена имеет большую величину и на единицу поверхности материала может быть передано в единицу времени значительно больше тепла, чем при конвективной или контактной сушке. В качестве источников инфракрасного излучения применяют мощные электрические лампы с отражательными рефлекторами /*ламповые сушилки*/ или экраны, панели, обогреваемые газом /*радиационные газовые сушилки*/. Газовые сушилки просты по устройству и экономичнее ламповых. Их панели делаются из сплошных чугунных или керамических жароупорных поверхностей. Схему ламповой радиационной сушилки см. в учебнике (С.89-90). Высушиваемый материал перемещается транспортером, над которым устанавливают ИК-излучатели. Тепловое действие инфракрасных лучей вызывает быстрое испарение влаги из поверхностного слоя материала.

Д о с т о и н с т а радиационных сушилок:

- быстрое удаление влаги из тонких слоев материала;
- компактность устройства;
- легкость регулирования температуры нагрева;
- незначительные потери тепла в окружающую среду.

Н е д о с т а т к и радиационных сушилок: - непригодность для высушивания толстых слоев материала;

- неравномерность нагрева высушиваемого материала /поверхностный слой нагревается больше, чем внутренние слои/ ;
- высокий расход энергии.

Радиационную сушку перспективно применять при комбинированных способах сушки - радиационная с конвективной, радиационная с токами высокой частоты. Радиационная сушка в фармацевтической промышленности применяется редко.

Сушка токами высокой частоты

используется для сушки *диэлектриков*: смолы, пластмассы, древесины и др. Сушка проводится в поле токов высокой частоты, получаемых в специальных высокочастотных генераторах. Если высушиваемый материал поместить между двумя пластинками, к которым подводится ток высокой частоты, то под влиянием переменного электрического поля возникает интенсивное колебание молекул материала. Молекулы при этом располагаются в пространстве определенным образом, т.е. молекулы поляризуются. Поляризация сопровождается трением между молекулами, на что затрачивается часть электрической энергии поля, которая превращается в тепло, и высушиваемый материал быстро нагревается.

Скорость поляризации молекул зависит от того, как часто электрическое поле меняет свое направление на прямо противоположное. С увеличением частоты будет возрастать количество поворотов молекул, а следовательно и количество выделенного тепла.

Кроме того, интенсивность нагревания зависит и от свойств материала, так как каждый материал наиболее быстро нагревается под действием волн определенной длины.

Д о с т о и н с т а сушки токами высокой частоты: - равномерное нагревание всей массы высушиваемого однородного

материала; - высокая скорость сушки;

- влага удаляется при сравнительно низкой температуре;
- возможность избирательного нагревания отдельных компонентов неоднородного материала путем подбора частоты колебаний.

Н е д о с т а т к и сушки токами высокой частоты: - большой расход энергии - сравнительная сложность высокочастотной установки.

В целях снижения расхода энергии на сушку целесообразно применять комбинированную сушку, например токами высокой частоты с конвективной сушкой или сушкой инфракрасными лучами.

Сушка возгонкой

сублимация / осуществляется в глубоком вакууме и низкой температуре. При этих условиях влага в виде льда переходит из твердого состояния непосредственно в парообразное, минуя жидкую фазу.

При сублимационной сушке различают 3 периода:

1. Предварительное замораживание высушиваемого материала в расфасованном виде /во флаконах, ампулах, кассетах/. При этом контролируется температура $+40-60^{\circ}\text{C}$ и скорость процесса замораживания, так как от этих показателей зависят длительность процесса сушки и качество препарата. Имеют значение толщина и площадь замороженного слоя, величина и форма сосуда.

2. Сублимация льда под глубоким вакуумом /остаточное давление 5-10 / - основная сушка. Продолжительность этого периода и температуру продукта устанавливают экспериментально. В вакууме из замороженного материала удаляются молекулы водяного пара, а затем летучие вещества, которые откачиваются вакуумным насосом. Камера конденсации паров воды должна иметь температуру ниже температуры замораживания материала на 5-10 С и более низкое давление, чем в сушильной камере.

3. Тепловая сушка в вакууме при температуре выше 0°C /до $+40^{\circ}\text{C}$ / для удаления связанной воды.

Принципиальную схему сублимационной сушки см. в учебнике (1, С. 91). сублимационной сушки составляет 18-24 часа. Величина остаточной влаги в высушенном продукте около 1%. За счет низкой температуры при сушке высушенные продукты полностью сохраняют свои качества и могут храниться длительное время.

Сублимационная сушка - сравнительно дорогой и сложный способ, применяется для обезвоживания многих термолabile препаратов: антибиотиков, ферментов, гормонов, витаминов, препаратов крови, биопрепаратов.

ЛЕКЦИЯ 37.

НАСТОЙКИ

Настойки - это жидкая лекарственная форма, представляющая собой водно-спиртовые извлечения из растительного сырья высушенного или свежего или животного сырья полученные без нагревания и удаления экстрагента. Настойки могут применяться внутрь и наружно.

Эта прозрачные, более или менее окрашенные жидкости, обладающие запахом исходного сырья. Настойки делятся на простые и сложные. Простые готовят из одного вида лекарственного сырья, сложные - из нескольких видов(могут также получены путем смешения простых настоек и добавлением лекарственных веществ)(настойка горькая на 40% спирте: трава золототысячника, листья трифоли, корневища аира, трава полыни, кожура мандарина)

В качестве экстрагента (извлекателя) применяют водно-спиртовые смеси в концентрации от 40 до 95%.

Настойки из несильнодействующего сырья готовят в соотношении 1:5, те из одной весовой части сырья получают 5 объемных частей препарата, из сильнодействующего сырья - 1:10, и как 1:20 для настойки мяты. Для получения настоек используется как сухое, так и свежее растительное сырье (алкоголатуры чеснока, ландыша, валерианы, боярышника), как надземная, так и подземная части.

Настойки получают методами: мацерации, мацерации с использованием турбоэкстракции, циркуляции экстрагента, дробной мацерации, перколяции, растворением густых и сухих экстрактов.

Получение настоек состоит из следующих технологических стадий:

подготовка сырья и материалов экстрагента,

получение извлечения (экстрагирование или растворение сухих и густых экстрактов)

очистка вытяжки от сопутствующих в-в,

стандартизация готового продукта

фасовка и упаковка.

Подготовка растительного материала заключается в подсушивании, измельчении и освобождении от пыли. В заводских условиях настойки готовят из материала измельченного до размера 1-8мм и освобожденного от пыли. Для измельчения растительного материала используют траво- и корнерезки.

Экстрагент готовят разведением крепкого этанола водой до нужной концентрации.

В небольших количествах настаивание (мацерация) производят в банках, для изготовления больших количеств настоек пользуются экстракторами, перколяторами и др. Сущность мацерации состоит в том, что измельченное до 0,5 – 3 мм растительное сырье, отсеянное о пыли на сите №38 и от крупных частиц на сите №50, помещается в мацератор и заливается 5х или 10х кратным объемом экстрагента и настаивается при периодическом перемешивании при комнатной температуре в течение 7 суток. Извлечение сливается, шрот прессуется под прессом, промывается недостающим объемом чистого экстрагента, вновь прессуется, все извлечения объединяются, и после отстаивания в течение 4-8 суток настойка фильтруется, стандартизируется и фасуется или упаковывается в бутылки.

Недостатки мацерации.

Неполнота экстракции действующих веществ (менее 90%)

Большая продолжительность процесса

Завышенное содержание балластных веществ (ВМС) в извлечениях

Трудоемкость

Ремацерация (дробная мацерация) общее количество экстрагента делят на 3 – 4 части и последовательно настаивают сырье с каждой частью экстрагента, что позволяет полнее истощить сырье.

Вихревая экстракция, или турбоэкстракция , основана на вихревом, очень интенсивном перемешивании сырья и экстрагента с помощью турбинной мешалки (которая вращается со скоростью 8000 об/ мин) при одномоментном измельчении сырья. Время экстракции сокращается до 10 минут.

С целью динамизации процесса мацерации применяют

Ультразвук

Размол в среде экстрагента

Прессование на гидравлических прессах.

Растворением густых или сухих экстрактов в спирте требуемой концентрации готовят небольшое число настоек. этим методом получают настойку чилибухи

(сухой экстракт); готовят грудной эликсир (густой или сухой экстракт). Технология получения настоек этим методом сводится к простому растворению в реакторе с мешалкой рассчитанного количества экстракта в спирте. полученные растворы фильтруют.

Очистка настоек заключается в отстаивании полученного извлечения в течение 7 дней при температуре не выше 8 градусов до получения прозрачной жидкости. После отстаивания проводят фильтрование декантацией (без взмучивания) и фильтруют, применяя фильтр – прессы, друк – фильтры, центрифуги. . Отстоявшуюся вытяжку сливают и фильтруют через друк – или пресс – фильтры.

Стандартизация настоек.

Анализ настоек предусматривает:

Подлинность. Для определения основных групп действующих веществ предпочтительно применение хроматографических методов (ГЖХ, ВЭЖХ- высокоэффективная жидкостная хроматография, ТСХ- планарная хроматография), а также использование характерных качественных реакций и спектральных характеристик.

Определение тяжелых металлов.. 5мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают и прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5мл насыщенного раствора ацетата аммония насыщенного, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5мл воды и доводят фильтрат водой до объема 100мл. 10мл полученного раствора не должны содержать тяжелых металлов более 0,001% в препарате.

Содержание действующих веществ. Для определения индивидуальных действующих компонентов предпочтительно применение хроматографических методов. Количественный анализ предпочтительно проводить с использованием стандартных образцов методами внешнего стандарта или стандартной добавки. Для характеристики суммарного содержания отдельных групп БАВ допускается применение спектральных, титриметрических и других методов по ГФ , а также использование биологических тестов. Содержание определяемых действующих веществ в настойках выражают в %. Химически определяются действующие вещества в настойках содержащих алкалоиды, дубильные вещества, эфирные масла, флавоноиды, биологически - в настойках содержащих сердечные гликозиды и горькие вещества.

Определение сухого остатка. Если нет указаний в частной статье, то 5 мл настойки помещают во взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане досуха и высушивают до постоянной массы при температуре от 100С до 105С, затем охлаждают в эксикаторе 30 минут и взвешивают. Результат выражают в массовых %. Допустимы отклонения сухого остатка +- 5%.

Содержание спирта. Это испытание проводится с каждой настойкой. Спирт определяют по температуре кипения настойки методом отгонки или рефрактометрически. Концентрация спирта всегда ниже исходной. Так настойки ландыша, пустырника, полыни готовятся на 70%; спирте, а допускается содержание от 64% и более; настойка красавки готовится на 40% водно-спиртовом растворе, а допускается не менее 35%; настойке мяты перечной готовится на 90% спирте, а допускается более 81%. Такое отклонение в концентрации спирта обусловлено тем, что исходное суховоздушное растительное сырье содержит до 14-18 и более%% влаги, которая и разбавляет извлекатель. Кроме того, в процессе производства спирт улетучивается. Если правильно соблюдается технологический процесс, то крепость спирта будет вкладываться в норму.

Плотность. Проводят с помощью пикнометра не более точным до 0,001, ареометром до 0,01. плотность косвенно характеризует качество настойки. Отклонения свидетельствуют о низком содержании экстрактивных веществ, спирта.

Микробиологическая чистота. Бактерий должно быть не более 100 в 1 мл, грибы не более 100 в 1 мл. должны отсутствовать бактерии семейства стафилококков золотистых, псевомонады, энтеробактерий.

Доведение до стандарта.

В зависимости от того, какое исправление следует произвести, поступают соответственно – либо разбавляют экстрагентом до нужного содержания действующих веществ, или же наоборот укрепляют «слабую» настойку с помощью более «крепкой». В остальных случаях объем настойки доводят экстрагентом до нужного (1:5 или 1:10), но при сохранении требуемых значений плотности, сухого остатка.

Хранение.

В упаковке (хорошо закупоренные бутылки и флаконы), обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в прохладном, защищенном от света месте. Хранят их при температуре 15С, но не ниже 8С. Настойки должны быть прозрачными и сохранять вкус и запах тех веществ, которые содержатся в исходном лекарственном сырье. В настойках при хранении могут протекать различные физические и химические процессы, которые обычно усиливаются под влиянием солнечного света, кислорода, повышенной температуры. Настойки(СГ) , легко изменяющие свои св-ва на свету хранят в стеклянной таре оранжевого стекла.

При хранении настойки темнеют, однако это обычно не влияет на их терапевтическую ценность. С течением времени даже соблюдая все условия хранения настойки «стареют» - выпадает осадок. Выпадающие при хранении осадки отфильтровывают и, если настойки после проверки качества соответствуют установленным требованиям, они считаются годными для применения.

Экстракты (вытяжка, извлечение) представляет собой концентрированные вытяжки из лекарственного растительного или животного сырья.

Экстракты обладают различными физико-химическими свойствами, такими как растворимость, размер частиц, вкусовые и другие органолептические параметры, имеют различия по качественному и количественному составу активных ингредиентов, степени очистки от балластных веществ, степени концентрирования и многим другим показателям.

Они могут быть классифицированы в зависимости от консистенции на экстракты

Жидкие (бывают только спиртовыми)

Густые

Сухие

В зависимости от используемого экстрагента

Водные

Спиртовые

Эфирные

Масляные

Полученные с помощью сжиженных газов

Выделяют стандартизованные или экстракты-концентраты.

Технология экстрактов включает следующие стадии

экстрагирование лекарственного растительного сырья

очистка полученного извлечения

выпаривание

стандартизация

Жидкие экстракты.

Это жидкие концентрированные водно-спиртовые извлечения из ДОС, получаемые в соотношении 1:1. на фармацевтических предприятиях жидкие экстракты готовят по массе (из 1 кг сырья получают 1кг жидкого экстракта)

Преимущества

Одинаковые соотношения между действующими веществами, содержащимися в лекарственном сырье и в готовом препарате.

Удобство в отмеривании в условиях аптек бюретками и пипетками

Возможность получения без применения выпаривания позволяет получить жидкие экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла)

Недостатки

Насыщенность их сопутствующими веществами, извлеченными из растительного сырья

Появление осадков при незначительных понижениях температуры или частичном испарении спирта

Необходимость в герметической укупорке и хранении при температуре 15 – 20С

Содержат большие объемы экстрагента, ввиду чего являются малотранспонтабельными препаратами.

Жидкие экстракты получают методами перколяции, реперколяции, дробной мацерации в различных модификациях, растворением густых и сухих экстрактов.

Полученные любым из описанных выше способов, извлечения в производстве жидких экстрактов отстаивают не менее 2х суток при температуре не выше 10С до получения прозрачной жидкости. Отстаивание иногда допускается проводить в присутствии абсорбентов, что способствует лучшей очистке и большей устойчивости при хранении и транспортировке. Отстоявшуюся, прозрачную часть извлечения, фильтруют через друк-фильтры, фильтры-прессы или центрифугируют. В последнюю очередь фильтруют остаток извлечений с осадком. Профильтрованные вытяжки тщательно перемешивают и проводят стандартизацию.

Определяют содержание действующих веществ химическими методами (за исключением жидкого экстракта боярышника – биологически), сухой остаток, содержание спирта или плотность, тяжелые металлы, микробиологическую чистоту.

Подлинность. Для определения основных групп действующих веществ чаще применяют Хроматографические методы, а также используют характерные качественные реакции.

Определение тяжелых металлов. 1 мл жидкого экстракта выпаривают досуха, прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной, осторожно сжигают и прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл раствора аммония ацетата насыщенного, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды очищенной и доводят фильтрат водой очищенной до объема 100мл; 10мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Допускается не более 0,01%.

Микробиологическая чистота - должны содержать не более 5×10^3 аэробных бактерий, $\times 10^2$ дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* и не более $\times 10^2$ других кишечных бактерий.

Остальное как у настоек.

Хранение жидких экстрактов.

В хорошо закупоренных флаконах при температуре 12-15С и , если необходимо в защищенном от света месте. В процессе хранения возможно выпадение осадка. Если экстракты после отфильтрования осадка и проверки качества соответствуют установленным требованиям, их считают годными к употреблению.

Густые экстракты

Это концентрированные извлечения из ЛРС, представляющие собой вязкие массы с содержанием влаги не более 25%. Они обчно не выливаются из сосуда, а растягиваются в нити, сливающиеся затем в сплошную массу. Из 1 кг сырья получают 0,2 -0,3 кг готового продукта. Чаще их используют как связывающие и формообразующие вещества, они могут входить в качестве корригентов в состав сиропов, микстур или эликсиров, используются в качестве полупродуктов для ряда лекарственных форм (настоек).

Преимущества

Они содержат меньше балластных веществ, чем жидкие

Более транспонатабельны

Недостатки.

Неудобство при отвешивании

В сухом воздухе они подсыхают и становятся твердыми

Во влажном воздухе – отсыревают и плесневеют.

Производство густых экстрактов включает 3 стадии

Получение вытяжки

Очистка вытяжки

Сгущение

Сухие экстракты.

Это концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, представляющие собой сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Преимущества .

Они удобны в применении,

Имеют минимально возможную массу.

Недостаток

Их высокая гигроскопичность, вследствие чего они превращаются в комкообразные массы, утрачивающие сыпучесть.

Сухие экстракты подразделяют на

экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ(Экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ получают из сырья, содержащего высокоактивные в биологическом отношении соединения. Такие экстракты должны содержать действующие вещества в строго определенном количестве. Этого добиваются добавлением наполнителей или смешиванием в определенных соотношениях экстрактов, содержащих действующие вещества больше и меньше нормы. В качестве наполнителей используют молочный сахар, глюкозу, декстрин картофельный и др. Наполнители чаще добавляют к высушенному продукту на стадии размола)

экстракты с нелимитированным верхним пределом действующих веществ. (получают без добавления к ним наполнителей. Такие экстракты получают из лекарственного сырья, содержащего несильнодействующие вещества.)

Производство сухих экстрактов включает может быть осуществлено по 2 схемам

4 стадии

- 1) получение вытяжки
- 2) очистка вытяжки
- 3) сгущение вытяжки
- 4) высушивание сгущенной вытяжки

3 стадии

- 1) получение вытяжки
- 2) очистка вытяжки
- 3) высушивание жидкой –(производится в распылительных или сублимационных сушилках) или слегка сгущенной вытяжки (в вакуум вальцовых сушилках)

Для изготовления сухих и густых экстрактов используют:

1. Измельченное растительное сырье – трава, корни, плоды.
2. В качестве экстрагентов используют воду, водные растворы аммиака, хлороформную воду, этанол различных концентраций, органические растворители, эфиры и сжиженные газы (не используются при получении сухих экстрактов), растительные и минеральные масла.

Выбор экстрагента зависит от физико-химических свойств действующих веществ.

Для извлечения водорастворимых веществ - вода, содержащая какой либо летучий консервант (водные густые экстракты - полыни, синюхи, одуванчика, горечавки, солодки, красавки).

Если действующее вещество растворимо только в горячей воде - кипящая вода (экстракты трилистника 100С, синюхи – 70-80С).

Иногда природные вещества переводят с помощью кислоты или щелочи в водорастворимое, а потом экстрагируют (кора хинного дерева 2% CH_3COOH в 45% спирте - ацетат хинина; корень солодки – 0,25% раствором аммиака в воде – аммония глицирризинат; корень ипекуаны – рвотный корень - смесью 4,5% соляной кислотой и 48% спирта - эметина гидрохлорид)

Водно-спиртовые смеси до 50% хорошо растворяют водорастворимые вещества и плохо спирторастворимые и наоборот спиртовые растворы крепостью выше 50% плохо растворяют водорастворимые вещества и хорошо спирторастворимые (спиртовые экстракты - крушины густой -70% , чилибухи сухой - 70%, валерианы густой -40% и др.

В единственном случае при производстве густого экстракта мужского папоротника используется эфир диэтиловый.

Технологическая схема производства густых и сухих экстрактов

Подготовка растительного сырья (измельчение, просеивание, взвешивание)

Подготовка экстрагента

Получение первичной вытяжки (способы получения – ремацерация, перколяция, реперколяция, циркуляционное экстрагирование, противоточное экстрагирование, непрерывное противоточное экстрагирование)

Очистка вытяжки от балластных веществ (отстаивание, фильтрация, спиртоочистка и др)

Выпаривание

Высушивание (для сухих экстрактов)

Стандартизация (анализ, доведение до кондиции)

Фасовка и упаковка.

Очистка вытяжки

1. кипячением
2. применяют адсорбенты
3. спиртоочистка

Очищенную вытяжку, при необходимости, подвергают дальнейшему сгущению.

Сгущение вытяжки

Очищенные вытяжки упаривают под вакуумом при температуре 50—60 °С и разрежении 600—650 мм рт. ст. до требуемой консистенции. При сгущении спиртовых вытяжек или вытяжек после спиртоочистки вначале отгоняют спирт, не включая вакуума.

Высушивание вытяжки

Высушивание очищенных вытяжек может проводиться по двум схемам:

- 1) без сгущения жидкой вытяжки и
- 2) через стадию сгущения с последующей сушкой.

В первом случае сушка вытяжек осуществляется в распылительных сушилках, где жидкая вытяжка распыляется в очень мелкие капли в большой камере. По первой схеме высушивание осуществляется в барабанных (вальцовых) вакуум-сушилках. Вытяжку немного упаривают и подают между вращающимися навстречу друг другу, обогреваемыми изнутри вальцами. Снятую с вальцов корочку сухого экстрагента затем размалывают в шаровой мельнице.

Из жидкого состояния высушивание может проводиться также в сублимационных (лиофильных, молекулярных) сушилках. При этом раствор (вытяжку) замораживают, помещают в сублимационную камеру, где создают глубокий вакуум (остаточное давление несколько микрометров). В таких условиях влага из замороженного материала сублимируется, т. е. испаряется, минуя жидкую фазу. Температура сушки в этом случае 20—30 °С. Полученный порошок очень легко растворяется, содержит все биологически активные вещества в неизменном виде.

Во втором случае высушивание проводят в вакуум-сушильных шкафах. Стуженную вытяжку наносят в виде тонкого слоя на противни и проводят сушку при остаточном давлении 110—160 мм рт. ст. (вакуум 600—650 мм рт. ст.). В процессе сушки объем экстракта увеличивается в несколько десятков раз. В результате получают очень рыхлую легкую массу в виде коржей, которые размалывают на шаровой мельнице.

Стандартизация

Стандартизацию густых и сухих экстрактов проводят по содержанию действующих веществ или биологической активности. Также определяют содержание влаги по методике ГФ XI. В густых экстрактах содержание влаги не более 25%, в сухих — не более 5%.

Хранение

Густые экстракты хранят в герметически укупоренной таре, не допускающей подсыхания. Сухие экстракты, отличающиеся большой гигроскопичностью, необходимо хранить в мелкоёмких широкогорлых банках, герметически укупоренных, емкостью не более 100 г.

При необходимости экстракты хранят в прохладном, защищенном от света месте

Экстракты-концентраты

Экстракты-концентраты, или экстракты для приготовления настоев и отваров, представляют собой стандартизованные жидкие, и сухие извлечения из лекарственного растительного сырья, используемые для быстрого приготовления водных извлечений в аптечной практике.

Различают жидкие концентраты, которые готовят в соотношении 1:2 и сухие в соотношении 1:1. При получении экстрактов в качестве экстрагента используют этанол низких концентраций (от 20 до 40%).

Технология получения жидких концентратов предусматривает те же стадии, что и при получении жидких экстрактов:

получение вытяжки из лекарственного растительного сырья,

очистка вытяжки,

стандартизация.

Экстрагирование лекарственного растительного сырья проводится до максимального истощения материала методами перколяции, противоточного экстрагирования, дробной мацерации по принципу противоттока.

Очистка -вытяжек сводится к отстаиванию и фильтрованию отстоявшегося извлечения. Жидкие экстракты для настоев и отваров получают, как правило, без управления вытяжки. Извлечение для приготовления сухих экстрактов упаривают и сушат под вакуумом в вакуум-вальцовых сушилках или вакуум-сушильных шкафах при температуре не выше 50—60 °С, сухую массу измельчают в шаровой мельнице. Для высушивания вытяжки применяют также лиофильную (распылительную) сушку

Стандартизуют экстракты для настоев и отваров по содержанию действующих веществ или биологической активности, жидкие экстракты — по сухому остатку и содержанию этанола, сухие по содержанию влаги. В качестве разбавителей жидких экстрактов применяется этанол; наполнителями для сухих экстрактов служат лактоза и декстрин. Наполнители вводят во время размола высушенного экстракта.

В отличие от обычных сухих экстрактов, стандартизованные содержат действующие вещества в количестве, равном их содержанию в исходном лекарственном сырье Стандартизацию сухих концентратов проводят по содержанию влаги и тяжелых металлов.

Масляные экстракты.

Масляные экстракты, или медицинские масла (*Oleo medicata*), — это извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с использованием растительных или минеральных масел.

В настоящее время в медицинской практике используют:

масляные экстракты из листьев белены (масло беленное),

листьев дурмана (дурманное масло),

травы зверобоя,

масло мякоти плодов шиповника (*Extractum Rosae oleosum*),

каротоллин (*Carotolinum*),

масло семян шиповника (*Oleum Rosae*),

масло облепихи (*Oleum Hippophaes*).

Экстрагирование растительного материала проводится методом мацерации подогретыми до температуры 60—70° маслами, а также методом противоточного экстрагирования — 70 % этанолом или другими органическими растворителями.

Хранят масляные экстракты в прохладном месте

CO₂ –экстракты.

СО₂-экстракты представляют собой жидкие маслянистые или мазеобразные продукты, полученные из растений по технологии извлечения эфирных масел двуокисью углерода.

Они отличаются более высоким содержанием биологически активных веществ, устойчивостью при хранении, устойчивости к микробиологической контаминации. Сырьем для получения СО₂-экстрактов являются различные лекарственные растения, пряно-ароматические продукты, вторичные сырьевые ресурсы перерабатывающих отраслей (кожура цитрусовых, плодовые и ягодные выжимки, шрот, жмых и т.п.), продукты животного происхождения.

Сырье для СО₂-экстрактов должно иметь влажность не более 5 %.

СО₂-экстракты получают в установках, имеющих экстрактор, испаритель и камеры для предварительной обработки сырья и удаления остатков растворителя из шрота

СО₂-экстракты представляют собой маслянистые или мазеобразные продукты со сложным химическим составом. В них содержатся (в зависимости от исходного сырья) ароматические вещества, жирорастворимые витамины, алкалоиды, высшие спирты, углеводы, карбонильные соединения и другие биологически активные вещества.

Разработана технология производства экстрактов из следующих лекарственных и ароматических растений: аниса, корня айра, багульника, бадьяна, базилика, виноградных семян, гвоздики, горца перечного, дягиля, зубровки, кориандра, лавра коричневого, куркумы, лапчатки (калгана), листа лаврового, ореха мускатного, можжевельной ягоды, семян моркови, облепихи, петрушки, полыни, перца стручкового красного, перца душистого, перца черного горького, тмина, шалфея лекарственного, шелковицы, шалфея мускатного, укропа пахучего, ростков ячменя и пшеницы, фенхеля, хвои пихты, хмеля, эстрагона, а также из сухих выжимок плодовоовощного сырья (после отделения сока) и т.д.

СО₂-экстракты стерильны. Гарантированный срок хранения в герметичной упаковке 2 года.

Водные экстракты.

По консистенции водные экстракты могут быть густыми и сухими. Номенклатура их весьма ограничена. В настоящее время готовят экстракт корня солодкового густой — *Extractum Glycyrrhizae spissum*, экстракт корня солодкового сухой — *Extractum Glycyrrhizae siccum*, экстракт одуванчика густой — *Extractum Taraxaci spissum*, экстракт трилистника водяного густой — *Extractum Menyanthidis spissum*, экстракт полыни горькой густой *Extractum Absinthii spissum*.

Водные извлечения подвергают очистке от сопутствующих веществ, различных ВМС (слизей, пектинов, крахмала, Сахаров и др.), которые способствуют быстрому размножению микроорганизмов в извлечении.

Одним из способов очистки является термическая обработка вытяжки кипячением в течение определенного времени с последующим настаиванием с адсорбирующими веществами (экстракт корня солодки). Очищают вытяжки и настаиванием с адсорбирующими веществами при комнатной температуре в течение нескольких суток. В качестве адсорбентов используют тальк, каолин, бентонит и другие вещества. Применяется спиртоочистка, которая заключается в обработке упаренной до сиропообразной консистенции водной вытяжки этанолом в концентрации не ниже 60 %. После отстаивания в хорошо закрытой емкости в течение нескольких суток при температуре не выше 8 °С вытяжку сливают и фильтруют через нутч-фильтр.

Очищенные водные вытяжки сгущают в вакуум-выпарной аппаратуре при температуре 50—60 °С. Водные экстракты применяют в качестве наполнителей при изготовлении пилюль, экстракты корня солодки также для изготовления сиропа и эликсира лакричного. Экстракт травы полыни горькой используют как горечь для возбуждения аппетита и усиления деятельности пищеварительных органов.

Спиртовые экстракты.

Спиртовые экстракты по консистенции могут быть жидкими, густыми и сухими. Для получения спиртовых экстрактов используют методы перколяции, реперколяции, дробной мацерации по принципу противотока и противоточного экстрагирования. В качестве экстрагента при получении жидких экстрактов применяют этанол в концентрации от 30 до 90 %, чаще 70 %, в производстве густых и сухих экстрактов — также спирты амиловый, пропиловый, иногда метиловый, которые в процессе производства готового продукта полностью удаляются. При получении густых экстрактов предпочитают использование этанола. Для полного истощения растительного материала при перколировании требуется 7—9-кратное количество экстрагента.

Наиболее предпочтительным методом получения жидких экстрактов является противоточный, исключаящий стадию упаривания извлечения.

Очистка жидких экстрактов как аналогов настоек осуществляется длительным отстаиванием при температуре не выше 8 °С в хорошо закрытых емкостях, с последующим фильтрованием осветленной жидкости через пресс-фильтр.

Очистка вытяжек для густых и сухих экстрактов проводится различными способами: аналогично водным извлечениям — кипячением с добавлением адсорбирующих веществ или без них, если экстрагирование проводилось слабым этанолом (20—40 %) и в вытяжках много ВМС (водорастворимых белков, Сахаров, ферментов); обработкой крепким этанолом, путем замены растворителя — к упаренной вытяжке добавляют воду. Растворимые в этаноле побочные продукты (хлорофилл, смолистые вещества и некоторые другие) выпадают в осадок. Вытяжку отстаивают, фильтруют или центрифугируют и затем упаривают до нужной концентрации.

Эфирный экстракт. Получают один эфирный экстракт густой из корневищ папоротника мужского *Extractum Filicis mans aethereum*. Используют метод циркуляционного экстрагирования в аппарате; «Сок-слет». В качестве экстрагента, кроме эфира этилового, могут применяться другие органические растворители, в частности, неогнеопасные — дихлорэтан и углерод четыреххлористый. Готовое извлечение собирается в испарителе аппарата, органический растворитель полностью отгоняется под вакуумом. Экстракт стандартизируется по содержанию действующего вещества — филицина, представляющего собой гидрофобный комплекс фенольных соединений. Сырого филицина в экстракте должно быть в пределах 25—28 %. Хранить экстракт следует в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте, по списку Б. При хранении экстракт может загустеть, а филицин — выкристаллизоваться. В этом случае перед употреблением препарат следует разогреть на водяной бане и перемешать. Применяют в сочетании с соевым слабительным против ленточных глистов.

ЛЕКЦИЯ 38 - 39

МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ И ПРЕПАРАТЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Максимально очищенные препараты — это фитопрепараты, содержащие в своем составе действующие вещества исходного лекарственного сырья в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденные от сопутствующих веществ.

По фармакологическому действию они приближаются к индивидуальным синтетическим веществам. Глубокая очистка повышает их стабильность, устраняет побочное действие ряда сопутствующих веществ (смолы, таниды и др.), позволяет использовать их для инъекционного применения. Эта группа фитопрепаратов получила название новогаленовых.

Технология новогаленовых препаратов характеризуется резко выраженным индивидуальным подходом, обусловленным характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих веществ, типом получаемого препарата.

Технологическая схема производства МОП и индивидуальных веществ.

1. Подготовка растительного материала.
2. Подготовка экстрагента или смеси экстрагентов.
3. Получение вытяжки.
4. Концентрирование.
5. Очистка вытяжки.
6. Получение технического продукта.
7. Очистка технического продукта.
8. Стандартизация.
9. Упаковка, маркировка и фасовка готового продукта.

Стадию 7 обычно применяют в технологии более глубокой очистки БАВ — в производстве индивидуальных веществ, где используют кристаллизацию из органических растворителей или комбинированные методы (сорбцию, десорбцию, концентрирование, кристаллизацию).

В основе получения извлечения из растительного сырья лежат общие принципы экстракции, особое внимание уделяется выбору экстрагента и метода экстракции.

При выборе метода экстракции стремятся с наименьшей затратой времени и экстрагента получить концентрированное, т. е. обогащенное действующими веществами извлечение. Наиболее широко при получении новогаленовых препаратов используют противоточную экстракцию, иногда мацерацию с циркуляцией экстрагента или с механическим перемешиванием, а также циркуляционную экстракцию.

Экстрагирование индивидуальных веществ проводят дробной мацерацией по принципу противотока, мацерацией с циркуляцией экстрагента, вихревой экстракцией, иногда сырье перед экстрагированием специально обрабатывают (ферментация, при производстве дигитоксина). Из полученного извлечения экстрагент удаляют упариванием в роторных испарителях, в которых вытяжка подвергается кратковременному контакту с поверхностью теплоносителя при глубоком вакууме (остаточное давление 1333,22—1999,83 Н/м). Для уменьшения потерь органического растворителя на всех стадиях упаривания охлаждение паров осуществляют рассолом. Основными методами получения извлечений являются противоточная и циркуляционная экстракция, в отдельных случаях применяют мацерацию с различными способами ее интенсификации.

При получении максимально очищенных препаратов в основном применяют следующие методы: осаждение действующих или сопутствующих веществ с применением органических растворителей; очистка в системах жидкость—жидкость; абсорбционную хроматографию (для очистки и разделения сердечных гликозидов, флавоноидов, кумаринов и др.); ионообменную хроматографию для очистки вытяжек, содержащих алкалоиды (фенольные соединения, ферменты, антибиотики, витамины), кристаллизацию. Применяют следующие методы кристаллизации: выпаривание растворителя (изотермический), охлаждение горячих растворов (изогидрический), одновременное охлаждение и выпаривание (комбинированный), использование других веществ, снижающих растворимость (высаливание).

Процесс получения индивидуальных веществ сложный и многоступенчатый, главным образом на стадиях их выделения и очистки.

Первоначально индивидуальные вещества получают применяя экстракционную технологию, основанную на различных коэффициентах распределения веществ в несмешивающихся между собой экстрагентах. Этот процесс оптимальный для выделения веществ из растворов, содержащих ограниченное количество биологически активных веществ, которые отличаются по своим физико-химическим свойствам от сопутствующих веществ. Метод относительно прост для производства препаратов в малых масштабах. При переходе к крупнопромышленному производству возникает целый ряд технологических, экономических и экологических проблем.

Экстрагент подбирают с учетом избирательности, чтобы максимально извлекался комплекс действующих веществ и как можно меньше сопутствующих. В качестве экстрагента используют спирто-водные смеси различной концентрации, водные растворы кислот, щелочей, солей, смеси спирта с хлороформом (например, универсальный извлекатель сердечных гликозидов — смесь 95% хлороформа и 5% спирта этилового). На стадии очистки извлечения подвергают последовательной обработке, целью которой является выделение комплекса действующих веществ и удаление сопутствующих.

Очистку извлечений осуществляют следующими способами:

- фракционным осаждением действующих или сопутствующих веществ,
- диализом,
- жидкостной экстракцией,
- хроматографическими методами,
- адсорбцией
- ионным обменом.

Фракционное осаждение действующих или сопутствующих веществ может быть достигнуто сменой растворителя: в случае получения извлечения гидрофобными экстрагентами — их заменяют на воду, при этом выпадают в осадок хлорофилл, смолы. Добавление к водным растворам спирта крепкой концентрации вызывает денатурацию белков и коацервацию полисахаридов. Для избирательного «высаливания» высокомолекулярных соединений используются растворы нейтральных солей. Механизм высаливания состоит в том, что добавляемые анионы и катионы солевого раствора гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера, способствуя их слипанию и осаждению. Способность к высаливанию выражается лиотропными рядами: $80^{\wedge} > qH^{\wedge} > CH^{\wedge}COO > Cl > NO_3^- > Br > I > CNS^-$

$Li^+ > Na^+ > K^+ > Pb^{2+} > Cs^+$

Экстракция в системах жидкость — жидкость является процессом диффузионным, при котором одно или несколько растворенных веществ извлекаются из одной жидкости другой, нерастворимой или ограниченно растворимой в первой. В результате взаимодействия экстрагента с исходной жидкостью получают экстракт (раствор веществ) и рафинат — остаточный раствор. Переход веществ происходит при наличии разности концентрации между жидкостями. Процесс экстракции в системах жидкость — жидкость складывается из следующих операций:

- смешивание исходного раствора с экстрагентом для создания между ними тесного контакта;
- разделение двух несмешивающихся жидких фаз,
- регенерация экстрагента.

Для экстракции в системах жидкость — жидкость используют следующие основные типы экстракторов: смесительно-отстойные, колонные, центробежные, отличающиеся принципом смешивания и разделения фаз.

Адсорбция — это процесс поглощения одного или нескольких компонентов из раствора твердым веществом, называемым адсорбентом. В качестве адсорбентов в технологии лекарственных форм применяют пористые твердые вещества с большой удельной поверхностью. Наиболее часто используют такие адсорбенты, как алюминия оксид, силикагель, уголь активированный, кизельгур. С помощью адсорбентов можно из раствора удалить как сопутствующие, так и действующие компоненты. Так как процессы адсорбции обратимы, последние подвергают десорбции и вымыванию.

Ионообменные процессы — взаимодействие растворов электролитов с ионами, способными обменивать подвижные ионы на эквивалентное их количество, находящееся в растворе. В качестве ионитов наиболее широко принимают синтетические ионообменные смолы.

Растительные биологически активные вещества, способы их выделения и фармакотерапевтические свойства
Алкалоиды

Алкалоидами называются природные азотсодержащие соединения основного характера, образующиеся в растительных организмах. Их классифицируют на следующие группы:

1. Алкалоиды без гетероциклов в молекуле.
2. Пирролидиновые и пирролизидиновые алкалоиды.
3. Пиперидиновые и пиридиновые алкалоиды.
4. Алкалоиды с конденсированными пирролидиновыми и пиперидиновыми кольцами.
5. Хинолизидиновые алкалоиды.

6. Хиолиновые алкалоиды.
7. Изохиолиновые алкалоиды.
8. Индолиновые алкалоиды.
9. Пуриновые алкалоиды.
10. Дитерпеновые алкалоиды.
11. Стероидные алкалоиды (гликоалкалоиды).

Из природных биологически активных веществ алкалоиды являются основной группой, из которой современная медицина черпает наибольшее количество высокоэффективных лекарственных средств, в т. ч. суммарные максимально очищенные и индивидуальные алкалоиды в разных лекарственных формах (растворы в ампулах, таблетки, драже, суппозитории и др.). Поскольку алкалоиды являются основаниями, они образуют соли в растениях с органическими кислотами, а при переводе в и лекарственное вещество с теми кислотами, которые обеспечивают хорошую кристаллизацию и легкую растворимость в воде. Чаще всего такими кислотами являются: из минеральных — хлористоводородная, серная, азотная, а из органических — винная, салициловая.

Выделение и очистка алкалоидов из растительного сырья.

Содержание алкалоидов в растениях обычно невелико. В основном они находятся в растениях в виде солей различных кислот, поэтому вначале их необходимо освободить путем смачивания измельченного растительного сырья раствором щелочи.

Промышленные способы выделения алкалоидов можно разделить на две группы:

1. экстракция в виде солей
2. экстракция в виде свободных оснований.

В первом случае растительное сырье обрабатывают подходящим экстрагентом, к которому прибавляют небольшое количество кислоты (уксусной, хлористоводородной, винной, лимонной и др.). Экстракцию проводят по принципу противотока. Этим способом получают более концентрированные извлечения алкалоидов и с меньшими затратами экстрагента. На производстве устанавливают обычно экстракционные батареи, состоящие из 5—10 перколяторов, или же противоточные аппараты.

При извлечении алкалоидов в виде солей в качестве растворителя обычно применяют спирт или воду. Однако способ экстракции алкалоидов в виде солей имеет недостаток, так как спирт, и особенно вода, извлекают из растений наряду с алкалоидами большое количество сопутствующих веществ (белки, смолы, дубильные вещества, слизи и др.), затрудняющих обработку таких извлечений.

Экстракция алкалоидов в виде оснований требует в технологии дополнительных операций. Применяя этот способ, необходимо предварительно выделить свободные алкалоиды, находящиеся в растительном сырье в виде солей, что достигается обработкой сырья раствором щелочи (аммиак, натрия гидрокарбонат, едкий натр), и лишь затем его экстрагировать. Так как свободные алкалоиды растворимы не только в воде и спирте, но и в большом числе органических растворителей, выбор экстрагента в этом случае гораздо шире. Чаще всего применяют бензол, дихлорэтан, трихлорэтилен, реже — эфир, хлороформ, четыреххлористый углерод, петролейный эфир и др. Сама экстракция ведется противоточным способом, как и в случае экстракции в кислой среде.

Для разделения суммы алкалоидов и выделения из нее индивидуальных алкалоидов в промышленных условиях используют сорбционные методы, основанные на различии их адсорбционной способности. В качестве адсорбентов обычно применяют окись алюминия, силикагель и другие, а в качестве элюентов — петролейный эфир, бензол, спирт, хлороформ, гексан, этанол и др. В последнее время более широко внедряется в практику производства алкалоидов ионный обмен.

На основе обобщения опыта по выделению алкалоидов в ГНЦЛС была создана функционирующая и в настоящее время в промышленности схема получения индивидуальных алкалоидов, с помощью катионитов КУ-1, КУ-2, КУ-5, СДВ-ЗТ, СБС-3, КРУ. Схема состоит из стадий:

- водной экстракции алкалоидов из растительного сырья;
- сорбции суммы алкалоидов на катионите;
- десорбции алкалоидов в виде очищенной суммы из катионита раствором аммиака в водноспиртовых смесях (смеси этилового, метилового, изопропилового спиртов, содержащих 10 — 20% воды);
- выделение алкалоидов из спиртово-аммиачного элюата с применением обычных химических методов и регенерации катионита. По этой схеме выделяют в промышленном масштабе морфин из коробочек масличного мака, морфин из маточных растворов, цитизин из травы термопсиса, скополамин из семян коробочек дурмана, производят морфин из опия и др.

Препараты алкалоидов.

1. Аймалин. Третичный индолиновый алкалоид, содержится в некоторых видах раувольфии, в основном в корнях раувольфии змеиной и рвотной. Белый или слегка желтоватого оттенка кристаллический порошок. Противоаритмическое. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 0,05 г, в упаковке 20 шт. Список Б.
2. Винкристин. Алкалоид, содержащийся в растении барвинок розовый. Цитостатическое средство. Выпускается в виде порошка для приготовления инъекционного раствора в ампулах по 0,001 г, раствор для инъек-

ций (1 мг/мл) в ампулах по 1 мл; лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора во флаконах по 0,0005 г, в комплекте с изотоническим раствором хлорида натрия в ампулах по 10 мл.

Список А.

3. Глауwent . Алкалоид из надземной части растения мачок желтый. Противокашлевое средство. Выпускается в виде драже по 0,4 и 0,01 г, в упаковке 20 шт.

4. Глауцина гидрохлорид. Алкалоид из травы мачка желтого *Glaucinum flavum* crantz, сем. маковых (Papaveraceae). Угнетает кашлевой центр; обладает периферической адреналитической активностью. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 0,05 г, в упаковке 20 шт. Список Б.

5. Колхамин . Алкалоид, выделенный из клубней луковиц безвременника великолепного *Liparochiadya Wagon*, сем. лилейных (Liliaceae). Антилитотическое средство. Таблетки по 0,002 г, в упаковке 100 шт. Список А.

6. Колхицин . Трополоновый алкалоид, выделенный из безвременника, сем. лилейных. Противовоспалительное, способствующее выделению мочевины, цитостатическое, амиотическое средство. Таблетки по 0,001 г. Список А.

7. Лобелина гидрохлорид. Алкалоид, содержащийся в растении *Lobelia inflata*, сем. колокольчиковых. Дыхательный аналептик. Вводят в вену и мышцы взрослым по 0,003—0,005 г (0,3—0,5 мл 1% раствора), детям в зависимости от возраста по 0,001—0,003 г (0,1—0,3 мл 1% раствора). 1% раствор для инъекций, в упаковке 10 шт. Список Б.

8. Эргометрин.. Алкалоид спорыньи. Применяется при маточных кровотечениях. Выпускается в виде 0,02% раствора для инъекций по 1 мл, в упаковке 5 или 10 шт.; таблетки по 0,0002 г, в упаковке 20 шт. Хранят 2 года. Список Б.

9. Теофиллин, Выделен алкалоид пуринового ряда, содержащийся в чайных листьях и в кофе. Применяется как сосудорасширяющее и диуретическое средство. Выпускают свечи по 0,2 г (на полиэтиленоксидной основе), в упаковке 10 шт. Хранят 4 года. Список Б.

Флавоноиды

Флавоноиды обнаружены почти во всех исследуемых органах растений. В надземной части они, в первую очередь, сосредоточены в листьях, цветках и плодах, а также в стеблях (в коре и древесине). Подземные органы содержат либо незначительные количества флавоноидов, либо отличаются высоким их содержанием, как, например, в корнях и корневищах солодки (до 6%), в корнях шлемника и др.

В настоящее время выделено и идентифицировано около 4000 флавоноидов. Флавоноиды в основном разделяют на 3 группы:

-1,3-дифенилпропаноиды, или флавоноиды (эфлавоноиды); объединяются классы халконов, дигидрохалконов, флаванолов, флавонов, флавонолов, катехинов, антоцианидинов

-1,2-дифенилпропаноиды, или изофлавоноиды; различают классы изофлаванов, изофлаванолов, куместанов, птерокарпанов, ротеноидов

-1,1-дифенилпропаноиды, или неофлавоноиды. выделены классы неофлаванов, дальбергинов, бразилинов

Для создания использованы в основном флавонолы, флавоны и халконы.

По фармакологической активности эти препараты рекомендованы как спазмолитики, противоязвенные и желчегонные, кардиотоники и кардиоукрепляющие, противоопухолевые и радиозащитные средства.

Флавоноидные соединения выделяют из сухого растительного сырья экстракцией этиловым спиртом, спиртоводными растворами, этилацетатом. Выбор экстрагента определяется числом гидроксильных групп и остатков углеводов в молекуле флавоноида. Экстрагирование проводят методами реперколяции, дробной мацерации по принципу противотока, методом противотока в батарее перколяторов, вихревой экстракции. Первичные извлечения при получении новогаленовых флавоноидных препаратов и препаратов индивидуальных веществ концентрируют в вакуум-выпарных аппаратах типа ^Симакс^ и обрабатывают петролейным эфиром, хлороформом, гексаном, хлористым метилом для удаления хлорофилла, воска, жиров, терпенов и других неполярных веществ.

Выделение и очистка флавоноидов.

Разделение и очистку флавоноидов проводят с применением адсорбционно-хромато-графических методов. В качестве сорбентов чаще всего используют окись алюминия, силикагель, целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и полиамид.

Препараты флавоноидов.

Флавонолы:

1. Кверцетин — выделен из гидролизата ряда гликозидов (рутин и др.), получаемых из бутонов софоры японской. Выпускается и как индивидуальный препарат, и в комбинации с другими лекарственными средствами (флакарбин) для лечения гипотонии и авитаминозов Р, заболеваний, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов (лучевая болезнь, септический эндокардит, корь, скарлатина, сыпной тиф). Выпускается в виде таблеток.

2. Флакумин — сумма флавонольных агликонов из гидролизата гликозидов, выделенных из листьев скумпии. Содержит кверцетин, кемпферол и мирицитин.

Препарат предложен для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, особенно при дискинезии. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой.

Флавонольные гликозиды:

Эта группа препаратов представлена как индивидуальными флавонольными гликозидами (рутин, флаво-нин), так и смесями гликозидов.

3. Рутин -3-рутинозид кверцетина— получают из бутонов софоры японской, травы гречихи и др. Применяется аналогично кверцетину при заболеваниях, сопровождаемых повышенной проницаемостью капилляров: геморрагические диатезы, кровоизлияния на сетчатку глаз, геморрагический васкулит, лучевая болезнь, аллергические заболевания. Создан ряд препаратов на основе рутина (поливитамины), которые применяются в профилактике и лечении поражений капилляром при использовании антикоагулянтов, салицилатов, мышьяковистых препаратов.

4. Калефлом — смесь изорамнетиновых гликозидов из цветков календулы лекарственной. Калефлон оказывает противовоспалительное действие и стимулирует репаративные процессы в желудочно-кишечном три. Применяется при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических колитов. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, и в гранулах.

Флавоновые гликозиды:

5. Фладекс — смесь флавоновый С-гликозидов (гомоорнентина, сапонаротина, виценина, гомоадоневрита и десмодина), получаемых из травы десмодиума канадского.

Фладекс оказывает местное противовоспалительное, обезболивающее и противозудное действие, обладает противоаллергическими и десенсибилизирующими свойствами, проявляет противовирусную активность в отношении вируса простого и опоясывающего лишая, а также стимулирует репаративные процессы в коже. Фладекс применяют для местного лечения у взрослых и детей различных дерматозов, всех форм и стадий псориаза, а также при простом пузырьковом лишае различной локализации (губной, щечной, носовой, ушной, генитальной) и опоясывающем герпесе. Выпускается в виде мази.

6. Экстракт шлемника байкальский жидкий — получен из корней и корневищ шлемника байкальского, основным действующим веществом которого является байкалин, сопутствующими - вогонин, вогонозид, оксигенин и другие флавоноиды.

Выпускается в виде жидкого экстракта во флаконах.

Кумарины. Хромоны

Производные бензо-альфа-пирона широко распространены в мире растений и в настоящее время изолированных соединений природных кумаринов и хромонов более 200. Наиболее богатыми по содержанию кумаринов и хромонов являются сем. зонтичных (яснотковых, рутовых и бобовых).

Выделение и очистка

Для выделения кумаринов и хромонов из растительного сырья используются преимущественно органические растворители: этиловый спирт, хлористый метилен, хлороформ, диэтиловый и петролейный эфиры, а также сжиженные газы: жидкая двуокись углерода и хладон-12 (фреон). Применяют кристаллизацию и адсорбционно-хроматографические методы.

Сорбентами для выделения и очистки кумаринов и хромонов являются алюминия оксид, II, III групп активности и силикагель.

1. Келлин .Синонимы: Amicardine, Khellinorm, Vissamm, Ammikhelline. Суммарный препарат амми зубной, содержащий фуранохромоны и пиранокумарины. Применяется при лечении хронической коронарной недостаточности, бронхиальной астмы, а также при спазмах кишечника и желудка. Больным, страдающим стенокардией, назначают для предупреждения приступов; купирующего действия не оказывает.

Келлин выпускается в виде таблеток по 0,02 г и свечей по 0,02 г, входит в состав препаратов Келлатрин и Викалин.

Аммифурин .Суммарный препарат амми большой, содержащий смесь трех фуранокумаринов. Обладает фотосенсибилизирующей активностью применяют для лечения витилиго.

Бероксан .Содержит смесь двух фуранокумаринов: ксантоксина, бергаптена, выделенных из плодов пастернака посевного сем. Apiaceae. Оказывает стимулирующее действие на образование пигмента кожных покровов и стимулирует рост волос. Выпускают в таблетках по 0,02 г и 0,25%, 0,5% растворы во флаконах оранжевого стекла по 50 мл. Хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Список Б.

Сердечные гликозиды

Это особая группа стероидных веществ, обладающая уникальной специфичностью действия на сердце, получила название сердечных гликозидов. В малых дозах они оказывают стимулирующее действие на сократительную способность миокарда, благодаря чему широко используются в кардиологии.

В химическом отношении сердечные гликозиды представляют собой ненасыщенные стероидные лактоны. В зависимости от строения лактонного кольца, содержащегося у C-17, эти соединения подразделяют на две группы: карденолиды и буфадиенолиды. Карденолиды имеют ненасыщенное пятичленное лактонное кольцо (лантозид и

К-строфантин). Буфадиенолиды содержат дважды ненасыщенное шестичленное кольцо (просцилларидин А).

Сердечные гликозиды, за редкими исключениями, являются нейтральными соединениями. В то же время они чувствительны к действию как кислот, так и щелочей. Поэтому эти свойства сердечных гликозидов необходимо учитывать при их выделении.

Выделение и очистка .

Экстракцию сердечных гликозидов из растений, учитывая их растворимость, обычно осуществляют органическими растворителями — спиртами, ацетоном, этилацетатом, чаще с добавками в них воды. Очистку от хлорофиллов и смол проводят, как правило, адсорбцией на оксиде алюминия из водно-спиртовых растворов. Выделение гликозидов в индивидуальном состоянии основано, главным образом, на адсорбционно-хроматографических методах или противоточном распределении веществ в специально подобранных системах растворителей — жидкостная экстракция.

1. Дигитоксин, таблетки, содержащие 0,0001г индивидуального гликозида
2. Гитоксин, таблетки, содержащие 0,0002г индивидуального гликозида
3. Кордигит, таблетки, содержащие 0,0008г высокоочищенной суммы вторичных гликозидов наперстянки красной.
4. Дигоксин, таблетки, содержащие 0,00025г индивидуального лантозида; ампулы по 1 мл 0,025% раствора.
5. Целанид, таблетки, содержащие 0,00025г индивидуального лантозида С; ампулы по 1мл 0,02% раствора.
6. Лантозид, раствор во флаконах очищенной суммы гликозидов наперстянки шерстистой; содержит в 1 мл 9-12 ЛЕД.

Стероидные сапонины

Растительные гликозиды, обладающие способностью образовывать с водой мыльную пену, получили название сапонинов. При гидролизе они образуют агликоны типа спиростана, дигитогенина. Углеродная часть гликозидов содержит от одного до шести моносахаридных звеньев. Так, в сапонине дигитонине содержатся Д-ксилоза, 2 звена Д-глюкозы и 2 звена Д-галактозы, с высшими спиртами, а также с холестерином сапонины образуют устойчивые молекулярные комплексы. При попадании в кровь высокотоксичны — вызывают гемолиз эритроцитов при разведении 1:50000. Получают стероидные сапонины из наперстянки, диоскореи, аралии, сои и других растений путем экстракции их водой или водными растворами этанола. Индивидуальные соединения выделяют с помощью адсорбционно-хроматографических методов или методом противоточного распределения.

Применяют для синтеза стероидных гормонов, для получения антиатеросклеротических и вентонизирующих препаратов. Многие настойки содержат сапонины, обладающие мочегонным и отхаркивающим действием.

Гелмолзмл жроиззодстпйд стмеромдммл сджомимоз

Первые новогаленовые препараты, содержащие стероидные сапонины, стали вырабатываться из диоскореи. Диоспонин (Diosponinum). Сухой очищенный экстракт из корней и корневищ диоскореи кавказской, содержит сумму водорастворимых стероидных сапонинов.

Сырье экстрагируют 8% этиловым спиртом в батарее по принципу противоточной мацерации. Извлечение упаривают под вакуумом до 1/10 объема вытяжки. К кубовому остатку добавляют алюмокалиевые квасцы для осаждения смолистых веществ. После фильтрации вытяжку направляют в адсорбционную колонку с окисью алюминия. Реадсорбцию проводят обессоленной водой. Вытяжку дополнительно очищают жидкостной экстракцией хлороформом. После этого следует экстракция суммы сапонинов селективным экстрагентом — хлороформно-спиртовой смесью. После удаления под вакуумом экстрагента получают препарат в виде порошка. Применяется как гипохолестеринемическое средство при атеросклерозе. Выпускается в таблетках по 0,1 г.

Диоспонин , таблетки по 0,1г— сухой экстракт из корневищ и корней диоскореи кавказской. Содержит сумму стероидных сапонинов, не менее 30% . Применяют при атеросклерозе как гипохолестеринемическое средство.

. Слизистые водорастворимые полисахариды

К этой группе полисахаридов относятся углеводы, образующие густые слизистые растворы. В состав слизей входят пентозаны и гексозаны. От крахмала они отличаются отсутствием характерных зерен и реакции с раствором йода, от пектиновых веществ — отсутствием полигалактуроновых кислот и желеобразующей способностью, от камедей — осаждаемостью нейтральным раствором свинца ацетата.

В химическом отношении слизи трудно отличить от камедей. Основным отличием является значительное преобладание пентозанов (их количество может достигать до 90%) над гексозанами. Водорастворимые полисахариды водорослей представлены в основном в виде солей альгиновой кислоты. Из физических свойств для слизей характерна полная растворимость в воде, в то время как для ряда камедей свойственно только набухание

По характеру образования слизей сырье различают следующим образом:

- 1) сырье с интерцеллюлярной слизью (льняное семя, блошное семя и др.);
- 2) сырье с внутриклеточной слизью (клубни ятрышника, корень и листья алтея, листья подорожника, листья мать-и-мачехи и др.);
- 3) сырье, содержащее мембранную слизь (ламинария и другие водоросли).

Выделяют слизистые водорастворимые полисахариды методами дробной мацерации в сочетании с кипячением и противоточной экстракцией в батарее перколяторов, очистку проводят, как правило, этанолом с последующей фильтрацией и сушкой.

Промышленным источником сырья для получения слизи к веществам являются листья подорожника большого и бурый водоросли.

Плантаглюцид (*Plantagluclidum*). Суммарный препарат, получаемый из листьев подорожника большого (*Plantago major* L.), содержащий смесь полисахаридов, восстанавливающих Сахаров и галактуриновую кислоту. Предложен для лечения больных гепатидными гастритами, а также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с нормальной или пониженной кислотностью. Применяют в период обострения и для профилактики рецидивов. Экстракцию листа подорожника большого проводят дробной мацерацией в сочетании с кипячением. Осаждение проводят этанолом.

Плантаглюцид — порошок серого цвета, горьковатого вкуса, растворим в воде с образованием слизи. Выпускают в форме гранул во флаконах по 50 г. Хранят в сухом, защищенном от света месте.

Ламинарид (*Laminaridum*). Суммарный препарат, полученный из морской капусты — ламинарии (*Laminarin*), содержащий смесь полисахаридов с белковым компонентом и соли альгиновых кислот. Применяют главным образом при хронических запорах (го спастическими явлениями). Препарат не оказывает резкого послабляющего действия, не раздражает кишечник и не вызывает пилений привыкания... Выпускают в гранулах по 50 г. Хранят в сухом, прохладном месте.

Все максимально очищенные препараты стандартизируются по содержанию действующих веществ. Большинство суммарных препаратов относится к группе сердечных гликозидов. Поэтому их подвергают биологической стандартизации — по активности, выражающейся в единицах действия (ЛЕД, КЕД и ГЕД) в 1 мл или 1 г препарата.

Применяются максимально очищенные препараты перорально в виде растворов, таблеток, гранул, растворов для инъекций и ректально в суппозиториях. Номенклатура максимально очищенных препаратов разнообразна и представлена в основном следующими группами биологически активных веществ (табл.).

Номенклатура максимально очищенных фитопрепаратов

ЛЕКЦИЯ 40 ПРЕПАРАТЫ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

К биогенным препаратам относятся те, которые при введении в организм изменяют течение обменных процессов в направлении их усиления, т. е. переводят биохимические процессы на более высокий уровень, что в итоге обуславливает более высокий жизненный уровень, особенно у молодых растущих животных. Широко применяют в сочетании со специфическими средствами при лечении животных с инфекционными и неинфекционными болезнями, поскольку биологически активные вещества, в них содержащиеся, специфическим действием в отношении патогенных факторов не обладают, однако они, изменяя обменные процессы во всем организме и, в частности, в зоне развития патологического процесса, способствуют прекращению и обратному развитию патогенеза с одновременным повышением общей неспецифической резистентности организма.

О существовании биогенных веществ в клетках тканей животных писал еще М. П. Тушнов в 1905 г. Он считал, что функциональное состояние любого органа и системы регулируется не только нейроэндокринной системой, но и продуктами промежуточного и конечного метаболизма веществ. С современных позиций надо полагать, что в результате процессов непрерывного хамообновления всех органов и тканей, протекающих с разной интенсивностью во внутриклеточном метаболизме, биогенные вещества в органах и тканях образуются как следствие распада (лизиса, обновления) органоидов и клеток вещества от пептидов до аминокислот, которые могут выполнять роль внутриорганных стимуляторов.

Поэтому М. П. Тушнов предлагал методом гидролиза (лизиса) готовить препараты, получившие название лизатов, из различных органов: тестолизаты, овариолизаты, миолизаты и др. Каждый из препаратов лизатов обладает преимущественно специфическим внутриорганным действием на ткани того органа, из которого он изготовлен. Автор лизатов считал, что они обладают лечебным эффектом и стимулирующим действием на защитные функции организма. Он считал, что в лизатах содержится две фракции белковых соединений: динамическая и пластическая. Первая фракция представлена высокомолекулярными соединениями и обладает стимулирующим действием на соответствующий орган, активизируя в нем внутриклеточные метаболические процессы. По мере углубления гидролиза белков эффективность лизатов снижается.

Вторая фракция в лизатах представлена низкомолекулярными белковыми соединениями и аминокислотами. Эти компоненты вызывают слабовыраженный эффект стимуляции и преимущественно используются как пластический материал для синтеза гомологичных белков.

В 1933 г. В.П.Филатов разработал другой метод получения биогенных стимуляторов. Он помещал живые ткани животных и растений в необычные для их функционирования условия (низкая температура, отсутствие света и др.), в которых они, продолжая жить, синтезируют вещества, обладающие высокой биологической активностью. Эти вещества были названы биогенными стимуляторами, поскольку при введении в организм человека и животных они усиливают обменные процессы, улучшают регулируемую и интегрирующую функции нервной системы с одновременным повышением адаптационно-трофических функций организма.

В 1948 г. А. В. Дорогов предложил тканевый препарат, полученный в результате глубокого температурного распада тканей животных. Получают его в результате сухой перегонки мясокостной смеси. Данный препарат получил название антисептика стимулятора Дорогова (АСД). Выпускается в двух фракциях: 2 и 3. Фракцию 2 применяют внутрь и наружно, а фракцию 3 — только наружно.

К данному времени получено очень много препаратов из различных биологических субстратов, обладающих биогенным действием. В основном для получения препаратов, обладающих стимулирующим действием на интенсивность течения биохимических процессов в здоровом и больном организме человека и животных, используют биологические субстраты животного, растительного и микробного происхождения, в которых с большой интенсивностью протекают внутриклеточные метаболические процессы (эмбрионы, плацента, прорастающие зерна злаковых растений, сочные молодые листья растений, семенники, яичники, селезенка, мышцы, молочные железы и др.), а также биологические субстраты, в которых в процессе биологической эволюции на планете биологически активные вещества накопились в результате биохимических превращений сложных органических соединений в биологически активные вещества при непосредственном участии ферментов микробного происхождения и своих собственных (торф, иловая и лиманная грязи, пласты массовой гибели животных, особенно рыб, и др.).

Несомненно, все биогенные препараты независимо от их происхождения — многокомпонентные по соединениям, входящим в них и обладающим биогенным действием. Надо полагать, и сочетание биологически активных компонентов, содержащихся в каждом препарате, несомненно, имеет свои различия. Однако несмотря на большие различия по источникам происхождения, все же в сумме биологически активных компонентов имеются соединения, являющиеся общими для всех биогенных препаратов. Это предположение основывается на некоторых общих фармакодинамических эффектах, возникающих в организме животных и человека при их энтеральном и парентеральном введении: все они усиливают внутриклеточные обменные процессы, хотя с некоторой избирательностью действия на органы и системы; повышают защитные функции организма, что выражается в повышении анти-телообразования, фагоцитоза, резистентности и адаптационно-трофических функций организма; обуславливают превалирование анаболических процессов над процессами катаболическими; улучшают митоз клеток, что сопровождается усилением регенеративных, пролиферативных процессов и роста молодых животных и др.

Таким образом, многокомпонентный состав препаратов с биогенной направленностью действия, естественно, вызывает в организме животных многочисленные фармакодинамические эффекты с разной степенью их выраженности и длительностью их сохранения.

Экстракт алоэ жидкий для инъекций (*Extractum Aloes fluidum pro injectionibus*). Водное извлечение из консервированных, свежих или высушенных листьев алоэ, предварительно выщерженных при пониженной плюсовой температуре и в темноте. Экстракт от светло-желтого до коричневатого-красного цвета, с запахом фруктов. Выпускают в ампулах по 1 мл. Вводят подкожно. Курс лечения обычно продолжается 30—40 сут.

Применяют преимущественно в офтальмологии при катарактах, блефаритах, конъюнктивитах, иритах, помутнении стекловидного тела, а также при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Дозы на одно подкожное введение (мл): крупным животным — 1—2; мелким — 0,2—0,5.

Имеется **экстракт жидкий для внутреннего введения**. Рекомендуются при хронических болезнях желудочно-кишечного тракта.

Выпускают во флаконах по 100 мл.

Доза внутрь (мл/гол.): крупным животным — 10—14; мелким животным — 8.

Сок алоэ (*Succus Aloes*). Получают из свежесобранных листьев или «деток» алоэ. К 80 мл полученного сока добавляют 20 мл 95%-ного этилового спирта. В результате смешивания образуется жидкость светло-оранжевого цвета, слегка мутноватая, горькая на вкус. Под действием воздуха и света темнеет.

Выпускают во флаконах по 100 мл.

Вводят внутрь. Применяют при гастритах, энтеритах, гастроэнтеритах, колитах, а наружно — при гнойно-некротических процессах мягких тканей, ожогах, воспалениях кожи.

Дозы внутрь (мл/гол.): крупным животным — 10—15; мелким — 5—7.

Линимент алоэ (*Linimentum Aloes*). Состав: сок алоэ древовидного (консервированного из биостимулированных листьев) — 78 частей; масло касторовое — 10,1; масло эвкалиптовое — 0,1; кислота сорбиновая — 0,2; натрий карбоксиметилцеллюлозы — 1,5 части. Однородная густая масса белого или светло-кремового цвета с характерным запахом. Выпускают во флаконах по 30—50 г.

Применяют наружно при ожогах, для лечения и профилактики поражений кожи при лучевой терапии.

Наносят на пораженный участок тонким слоем 2—3 раза в сутки под повязку.

Биосед (Biosedum). Водное извлечение из консервированной свежей травы очитка большого. Прозрачная, светло-желтая, со своеобразным запахом жидкость. Стерилизуют при 100 °С в течение 30 мин.

Выпускают в ампулах по 1 мл.

Вводят подкожно или внутримышечно.

Биологически активные вещества экстракта усиливают внутриклеточные обменные процессы; способствуют лучшему митозу; действуют общетонизирующе и противовоспалительно.

Исходя из фармакодинамической эффективности, применяют в офтальмологической, хирургической и терапевтической практике при ожоге роговицы глаза, свежем помутнении роговицы; для ускорения сращения костей, лечения трофических язв, а также при лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Пелоидин (Peloidinum). Экстракт биологически активных веществ из иловой лечебной грязи. Бесцветная, стерильная жидкость.

Выпускают в бутылках по 500 мл.

Вводят внутрь и применяют наружно.

Содержит биологически активные вещества, хорошо всасывающиеся из кишечника, а некоторая часть этих веществ действует на протяжении всего желудочно-кишечного тракта.

Эффективен при гастритах, гастроэнтеритах, колитах и язвенной болезни желудка и кишечника. При колитах вводят ректально на глубину до толстого кишечника. При других болезнях желудочно-кишечного канала вводят внутрь 2 раза в сутки за 1—2 ч до кормления крупным животным по 80—150 мл; мелким — по 40—60 мл. Наружно применяют при гнойных ранах.

Торфот (Torfotum). Получают при отгонке из торфа с определенными показателями. Бесцветная, прозрачная, со специфическим запахом торфа, стерильная жидкость.

Выпускают в ампулах по 1 мл.

Эффективен при катарактах, конъюнктивитах, помутнении стекловидного тела при подкожном и подконъюнктивальном введении. Вводят по 1 мл ежедневно на протяжении 30—40 сут.

Сок каланхое (Succus Kalanchoes). Получают из свежих листьев и зеленой сочной части стебля растения каланхое перистого. Желтая с оранжевым оттенком, прозрачная или немного опалесцирующая, с мелкой взвесью жидкость.

Выпускают в ампулах по 10 мл или во флаконах по 100 мл.

Хранят при температуре не выше 10 °С.

Содержащиеся в соке каланхое биологически активные вещества стимулируют размножение клеток и оказывают антисептический эффект.

Применяют наружно как противовоспалительное, антисептическое и способствующее активизации регенеративных процессов средство при трофических язвах, долго не заживающих ранах, ожоговой болезни, пролежнях, трещинах сосков, стоматитах и пр.

Хонсурид (Chonsuridum). Получают из гиалиновых хрящей трахеи крупного рогатого скота. Пористая или с желтоватым оттенком, хорошо растворимая в воде масса.

Выпускают сухую массу в герметически закрытых флаконах по 0,05–0,1 г.

Активнодействующее вещество в хонсуриде — хондриотинсерная кислота. Данное соединение относится к высокомолекулярным соединениям с ОММ 20 000—30 000. В этом же препарате присутствует гиалуроновая кислота, которая в наибольшей концентрации содержится в хрящевой ткани.

Хондриотинсерная кислота совместно с гиалуроновой кислотой участвует в построении основного вещества соединительной ткани.

Чаще всего применяют при длительно не заживающих, вялотекущих регенерационных процессах и плохо эпителизирующихся ранах, полученных в результате травм или хирургических вмешательств, а также при трофических язвах, пролежнях и подобных патологиях.

Для терапевтических целей содержимое во флаконах растворяют соответственно в 5 или 10 мл 0,5%-ного раствора новокаина или изотонического раствора натрия хлорида. Полученный вязкий раствор равномерно распределяют на двуслойной стерильной марле и накладывают на зону патологического процесса с обязательным покрытием обычной повязкой.

Керакол (Keracolum). Получают из высушенной и измельченной роговицы крупного рогатого скота. Аморфная, белая или слегка желтоватая масса, которая при добавлении изотонического раствора натрия хлорида превращается в гель.

Выпускают аморфную массу во флаконах по 0,025 г.

Применяют наружно в форме порошка. При местном применении, особенно в офтальмологии, ускоряет ликвидацию дефектов на роговице глаза, ее эпителизацию, а также вызывает просветление.

Обычно в дозе 0,005—0,01 г в форме сухого вещества наносят на конъюнктиву глаза 1 раз в сутки на протяжении 6—10 сут.

Эпиталамин (Epytalaminum). Состоит из комплекса полипептидных фракций, выделенных из эпиталамо-эпифизарной области мозга крупного рогатого скота. Лиофилизированный, бледный или с желтоватым оттенком порошок, умеренно растворимый в воде.

Выпускают в стеклянных флаконах по 0,01 г.

Вводят внутримышечно, растворив содержимое флакона в 1—2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Эпиталамус и эпифиз (шишковидная железа мозга) биосинтезируют несколько нейрогормонов (в том числе мелатонин), участвующих в регуляции гипоталамуса и передней доли гипофиза.

Применяют при нарушениях функции яичников и полового цикла.

Дозы внутримышечно (мг/кг): крупному рогатому скоту — 0,01—0,025; свиньям, овцам, козам — 0,015—0,02; собакам, пушным зверям — 0,02—0,025 1 раз в день на протяжении 5—10 сут.

Прополис (Propolis). Продукт жизнедеятельности пчел (пчелиный клей), используемый пчелами для покрытия стенок ульев, склеивания сот и др. Плотная или липкая упруговязкая масса зеленовато-бурого или темно-коричневого цвета с сероватым оттенком, со специфическим запахом, горьковато-жгучая на вкус, нерастворимая в воде и растворимая в спирте.

Выпускают во флаконах-капельницах по 25 мл. Химический анализ свидетельствует о наличии в прополисе воска, смолы, эфирных масел, а также соединений, содержащихся в почках березы, тополя и других растений (флавоны, флавонолы, производные коричной кислоты, ацетоксибетулинол и др.). В народной медицине используют для лечения ран, ожогов, мозолей, полоскания рта и глотки при воспалении соответствующих слизистых.

В ветеринарной медицине применяют настойку прополиса, таблетки «Прополин», мазь «Пропоцеум», аэрозоли «Пропосол» и «Прополизоль».

Настойку прополиса применяют как противовоспалительное и ранозаживляющее средство в стоматологии и офтальмологии.

Выпускают во флаконах по 25 мл.

Таблетки «Прополин» по 0,01 г применяют как гепатопротекторное средство при токсических поражениях печени.

Дозы внутрь (табл./гол.): свиньям, овцам, козам — 1—2; собакам — 1—1,5 3 раза в сутки в течение 1—6 мес.

Мазь «Пропоцеум» (Unguentum «Propoceleum»). Содержит 10 % экстракта прополиса густого, вазелин, глицерин, эмульгатор. Буровато-желтого цвета, с ароматическим запахом.

Используют в качестве дополнительного средства при лечении нейродермитов, зудящих дерматозов, хронических экзем, длительно не заживающих трофических язв. Мазь устраняет зуд, действует обезболивающе, ускоряет эпителизацию.

Мазь наносят тонким слоем 1—2 раза в день или через день под повязку.

Аэрозоль «Пропосол» (Aerosolum «Proposolum»). В аэрозольной упаковке содержится (г): прополиса 6; глицерина 14; спирта этилового 95%-ного 80 и пропеллент (хладон).

Выпускают в аэрозольных баллонах по 50 г.

Обладает противовоспалительным, болеутоляющим и антисептическим действием. Используют при стоматитах, глосситах, афтозных и язвенных стоматитах. Наносят на патологический участок 3 раза в день, а при положительном эффекте — 1—2 раза в день в течение 3—7 сут.

Препарат АСД₂ (Preparatum ASD₂). Фракция 2. Получают при сухой перегонке мясокостной муки. Густая темно-коричневая жидкость с резким своеобразным запахом.

Выпускают во флаконах по 200 мл.

Применяют наружно и внутрь.

Химический состав сложный: неорганических азотистых соединений 15 %; низкомолекулярных азотсодержащих соединений (первичных и вторичных — амины и амиды) около 10 % и до 20 % воды. Высокоэффективный биологический стимулятор с общетонизирующим эффектом, повышением реактивности организма; улучшает процессы пищеварения, стимулирует окислительно-восстановительные процессы и иммунобиологическую защиту организма.

Используют как общетонизирующее средство и для нормализации обмена веществ.

Применяют при атонии и метеоризме преджелудков и кишечника жвачных животных.

Доза внутрь (мл/гол.): лошадям — 10—20; жеребят — 5—15; коровам — 20—30; овцам, козам — 2—3; ягнятам, козлятам — 0,5—3; свиньям — 5—10; пороссятам — 1—5.

Препарат АСД₃ (Preparatum ASD₃). Фракция 3. Получают также методом сухой перегонки мясокостной муки, но применяют только наружно.

Выпускают во флаконах по 200 мл.

Химический состав такой же, как и у фракции 2. При наружном применении оказывает антисептический эффект с одновременным улучшением регенерационных процессов.

Применяют при инфицированных ранах, некробактериозе, копытной гнили, вагинитах, пиометрите, трихомонозе.

Из разных биогенных средств широко применяют **пропелмил, раверон, трианол, цернилтон, апилак, солкосерил, румалон** др.

ЛЕКЦИЯ 33 – 34
МАССООБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭКСТРАГАРОВАНИЯ.
СПОСОБЫ ЭКСТРАКЦИИ.

Процесс экстрагирования относится к массообменным процессам или процессам массопередачи. В общем случае процессом массопередачи называют перенос вещества в направлении достижения равновесия. Большинство видов массопередачи (в частности массопередачи в системах: твердое тело – жидкость и жидкость–жидкость) происходят вследствие процессов диффузии.

Диффузия – процесс выравнивания концентрации между растворителем и раствором вещества. Экстрагирование в системе твердое тело – жидкость приводит к образованию двух фаз:

- раствор веществ в сырье;
- раствор веществ в экстрагенте, омывающем сырье.

Переход веществ из одной фазы в другую посредством диффузии осуществляется до тех пор, пока они будут иметь равную концентрацию. Поэтому разность концентрации является движущей силой процесса диффузии.

Различают:

- 1) молекулярную диффузию;
- 2) конвективную диффузию.

Молекулярная диффузия – процесс взаимного проникновения веществ, граничащих друг с другом и находящихся в макроскопическом покое, за счет беспорядочного хаотического движения молекул.

Интенсивность молекулярной диффузии зависит от кинетической энергии молекул. Например:

- газы легко диффундируют друг в друга, их молекулы движутся с большими скоростями;
- молекулярная диффузия в жидкостях и растворах твердых веществ замедлена.

Математическое выражение молекулярной диффузии может быть представлено следующим образом (закон Фика или Шукарева-Фика):

$$\frac{dM}{dt} = -D \cdot F \cdot \frac{dC}{dx},$$

где: $\frac{dM}{dt}$ – скорость диффузии кг/с;

dC – разность концентраций, на границе раздела фаз, кг/м³;

dx – изменение толщины диффузионного слоя, м;

F – поверхность раздела фаз, м²;

D – коэффициент молекулярной диффузии, который показывает количество вещества (кг), которое диффундирует в единицу времени (с), через единицу площади (м²); при разности концентраций, равной единице (кг/м³) и толщине слоя – 1 м.

Знак «–» означает направление процесса в сторону уменьшения концентрации (из клетки).

Математическое выражение коэффициента молекулярной диффузии было дано Эйнштейном:

$$D = \frac{R \cdot T}{T_0} \cdot \frac{1}{6 \pi \eta r},$$

где:

R – газовая постоянная, 8,32 Дж/град. · моль;

T – абсолютная температура;

N_0 – число Авогадро (6,06 · 10²³);

η – вязкость, н/ (с · м²);

r – радиус диффундирующих частиц.

Анализ вышеприведенного уравнения позволяет сделать вывод, что скорость молекулярной диффузии увеличивается с:

- увеличением разности концентраций;
- увеличением температуры;
- увеличением измельченности твердой фазы (т. е. поверхности массообмена);
- уменьшением вязкости экстрагента (специальный подбор экстрагентов, нагревание экстрагентов);
- уменьшением толщины диффузионного слоя (за счет применения УЗ или гидравлических пульсаций в системе на границе раздела фаз).

Конвективная диффузия – процесс перехода вещества из одной фазы в другую за счет перемещения объемов при движении фаз раствора относительно друг друга. Математическое выражение скорости конвективной диффузии представлено уравнением:

$$\frac{dM}{d\tau} = -\beta \cdot F \cdot dC,$$

где:

F, dC – см. молекулярную диффузию;

β – коэффициент конвективной диффузии, который показывает количество вещества (кг) переносимое за 1 с через поверхность в 1 м² при разности концентраций 1 кг/м³.

Скорость конвективной диффузии можно увеличить следующим образом:

- увеличить разность концентраций (за счет диализа, замены растворителя и т. д.);
- увеличить поверхность массообмена.

Конвективная диффузия может быть двух видов:

1. Естественная (протекает вследствие разности плотностей экстрагента и раствора, изменения температуры, гидростатического столба жидкости).
2. Принудительной (искусственной) (протекает за счет перемешивания мешалками, насосами, вибрации).

Скорость конвективной диффузии определяется опытным путем и при этом в десятки раз (до 10¹² раз) выше скорости молекулярной диффузии.

Рассмотренные положения относятся к свободной диффузии, т. е. когда между соприкасающимися растворами или жидкостями нет никаких перегородок.

Процесс экстрагирования растительного сырья усложняется, когда на пути экстрагента к БАВ и при обратном движении раствора находится клеточная стенка лекарственного растительного сырья (ЛРС). Живая клетка обладает свойством полупроницаемости, т. е. проникают внутрь растворитель и некоторые вещества, но не пропускает наружу вещества, растворимые в клеточном соке.

Избирательная проницаемость свежего сырья может быть нарушена вследствие плазмолиза, который может быть осуществлен следующим образом:

- обезвоживанием при тепловой сушке;
- обезвоживанием дегидратирующими веществами, вызывающими плазмолиз живых клеток (обычно растительное сырье обрабатывают крепким этанолом, сырье животного происхождения – ацетоном).

При экстрагировании свежего и набухшего сырья происходят следующие процессы:

1. Смыв клеточного сока из разрушенных клеток и открытых пор.
2. Диализ низкомолекулярных веществ через микропоры оболочек клеток.
3. Диффузия веществ через макропоры низкомолекулярных соединений и высокомолекулярных соединений.
4. Распределение веществ от поверхности материала в растворитель.

(Второй и третий процессы имеют место, когда избирательная проницаемость клеток свежего сырья нарушена при обработке этанолом высокой концентрации).

При экстрагировании высушенного сырья (когда избирательная проницаемость клеток нарушена вследствие тепловой сушки) происходят следующие процессы:

1. Проникновение экстрагента в сырье.
2. Смачивание сырья.
3. Десорбция и растворение веществ, находящихся внутри клетки.
4. Диализ низкомолекулярных веществ через микропоры оболочек клеток.
5. Диффузия низкомолекулярных и ВМС через макропоры оболочек клеток.
6. Распределение веществ от поверхности материала в растворитель.

Проникновение экстрагента в сырье происходит за счет капиллярных сил. Проникновению воды способствует то, что клетчатка, из которой состоят клеточные стенки, в основном, гидрофильна (есть и гидрофобные участки).

В целые клетки вода проникает через клеточные мембраны за счет сорбции на материале мембраны, диффузии через нее (диализ) и десорбции с другой стороны. Весь этот процесс называется *эндосмосом*. После проникновения воды внутрь частиц лекарственного растительного сырья последние набухают.

Клетки РС соединены друг с другом порами, размер которых составляет несколько микрометров. Между клетками имеются межклеточные пространства, в целом это губчатая структура.

Проникновение экстрагента в сырье происходит под влиянием капиллярных сил. Заполнению сырья мешает воздух, для удаления которого рекомендуется:

- вакуумировать сырье;
- повысить давление жидкости;
- заменить воздух на легко растворимый газ.

Смачивание сырья протекает одновременно с проникновением экстрагента в сырье и при этом способствует его проникновению. Материал, из которого выполнены клеточные стенки, обладает дифильными

свойствами. Но гидрофильность клетчатки более выражена, в связи с чем растительное сырье лучше смачивается гидрофильными экстрагентами.

Смачивание веществ, находящихся внутри сырья

Процессы смачивания веществ протекают одновременно с проникновением экстрагента в сырье, и от них в свою очередь зависит скорость проникновения экстрагента. Скорость смачивания зависит от химического родства веществ и экстрагента.

Внутри клеток экстрагент взаимодействует с находящимися в них веществами:

- вещества, способные образовывать истинные растворы, растворяются;
- неограниченно набухающие ВМС набухают и пептизируются;
- ограниченно набухающие ВМС набухают и образуют гели.

Процесс растворения осложняется тем, что многие растворимые соединения находятся в адсорбированном состоянии на ВМС. Поэтому экстрагент, кроме хорошей растворяющей способности, должен обладать десорбирующими свойствами. Так, бензин хорошо растворяет хлорофилл, но не извлекает его из растений. При добавлении к бензину этилового спирта хлорофилл хорошо извлекается, т. к. этанол обладает десорбирующими свойствами.

Растворение веществ, находящихся на клеточных стенках или в виде высохших кусочков

Вода после проникновения через клеточные мембраны взаимодействует с находящимися в них веществами, при этом:

- вещества, способные образовывать истинные растворы, растворяются;
- неограниченно набухающие ВМС набухают и пептизируются;
- ограниченно набухающие ВМС набухают, образуя гели.

В результате чего в раствор переходят низкомолекулярные вещества и ВМС, растворимые в воде.

Процессу растворения чаще всего предшествует процесс *десорбции*, т. к. в высушенном лекарственно-растительном сырье низкомолекулярные вещества чаще всего связаны адсорбционными силами взаимодействия с нерастворимыми компонентами клетки.

Экстрагент должен преодолеть эти силы и десорбировать вещество, так, бензин растворяет хлорофилл, но не извлекает его из растительного сырья, добавление к нему небольшого количества этанола, выполняющего роль десорбента, помогает извлечь хлорофилл.

Иногда к экстрагенту для улучшения процесса десорбции добавляют ПАВ, которые, как указывалось выше, оказывают солюбилизирующее действие.

Массоперенос веществ через пористые клеточные стенки

После растворения веществ концентрация веществ внутри клетки повышается, образуется «первичный сок», при этом:

повышается осмотическое давление раствора внутри клетки, после чего начинается перенос растворенных веществ в экстрагент, находящихся вне клеток за счет *диализа*;

скорость диализа зависит от разности концентрации и размеров пор растительной мембраны;

в первую очередь диффундируют низкомолекулярные вещества, затем ВМС. Наименьшей скоростью диффузии обладают коллоидные компоненты. Описанный процесс называется *экзосмосом*.

Массоотдача веществ от поверхности растительного материала в раствор

Является последней стадией. Скорость переноса веществ в данном случае зависит от градиента концентрации. Когда концентрация веществ внутри клетки по всему объему экстрагента становится равной, процесс извлечения прекращается.

Таким образом, процесс извлечения следует рассматривать как сложный процесс, состоящий из отдельных моментов: *смачивания, десорбции, растворения, диализа, диффузии, протекающих как самостоятельно, так и одновременно как единый, общий процесс.*

Но независимо от вида применяемого сырья в процессе экстрагирования ЛРС можно выделить следующие стадии:

1. «Внутренняя диффузия», к которой относятся все явления переноса вещества внутри частиц сырья.
2. Перенос вещества в пределах диффузионного пограничного слоя.
3. Перенос вещества движущимся экстрагентом.

«**Внутренней диффузией**» называется весь комплекс диффузионных явлений, протекающих внутри кусочков растительного материала. В основном она заключается в диффузии через пористую перегородку (стенка мертвой клетки) и свободной молекулярной диффузии. В связи с чем к внутренней диффузии применим закон Фика с поправкой (В), учитывающей все особенности процесса:

Коэффициент внутренней диффузии может быть выражен следующим образом:

$$D_{\text{вн.}} = \frac{R \cdot T}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r} \cdot B,$$

где: B – поправочный коэффициент.

Вторая стадия начинается после переноса веществ к наружной поверхности кусочков сырья. На поверхности сырья существует пристенный неподвижный слой экстрагента, который называется пограничным диффузионным слоем.

Если экстрагент и сырье находятся в состоянии относительного покоя, то диффузионный слой равняется всей толщине слоя неподвижной жидкости.

При перемещении экстрагента диффузионный слой уменьшается и приобретает некоторую величину.

При очень высоких скоростях движения экстрагента (вихревая экстракция) величина диффузионного слоя равна нулю.

Для диффузионного пограничного слоя характерна молекулярная диффузия веществ, поступивших в него, поэтому количественно оценивается величиной коэффициента свободной молекулярной диффузии D .

Третья стадия (заключительная) – перенос вещества в центр потока при помощи конвективной диффузии, которая количественно оценивается величиной B . Для количественной оценки переноса веществ, независимо от способа передачи, существует такое понятие как массопередача. Математически процесс массопередачи может быть выражен следующим образом:

$$S = K \cdot F \cdot (C - c) \cdot \tau,$$

где:

S – количество вещества переходящее из одной фазы в другую, кг;

F – поверхность соприкосновения фаз, м²;

τ – время, с;

$C - c$ – разность концентраций, кг/м³;

K – коэффициент массопередачи, означающий количество вещества (кг), переносимое за одну секунду через поверхность 1 м² при разности концентраций 1 кг/м³.

Коэффициент массопередачи суммирует все величины, являющиеся количественными характеристиками трех этапов диффузионного пути.

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}} + \frac{\delta}{D} + \frac{1}{B}},$$

где:

$2r$ – толщина частиц растительного сырья;

n – коэффициент;

$D_{\text{вн}}$ – коэффициент внутренней диффузии;

δ – толщина диффузионного пограничного слоя;

B – коэффициент конвективной диффузии;

D – коэффициент молекулярной диффузии.

Анализ уравнения позволяет сделать следующие выводы:

1. Если жидкая фаза перемешивается с небольшой скоростью, то присутствуют все три этапа диффузионного пути.

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}} + \frac{\delta}{D} + \frac{1}{B}},$$

2. Если жидкая фаза неподвижна, т. е. конвекция отсутствует ($B = 0$).

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}} + \frac{\delta}{D}}$$

Это характерно для мацерации без перемешивания, но это очень длительный процесс.

3. Жидкая фаза перемещается с большой скоростью (вихревая экстракция).

А) Толщина пограничного диффузионного слоя становится равной 0 ($\delta=0$), следовательно, отпадает второй член уравнения.

$$\frac{\delta}{D} = 0$$

Б) B – возрастает до бесконечности, конвективный перенос осуществляется мгновенно, следовательно, отпадает и третий член уравнения.

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{n \cdot D_{\text{вн}}}}$$

Таким образом, второй и третий этапы диффузионного пути могут отсутствовать, но наличие первого этапа неотделимо от процесса экстракции в системе твердое тело – жидкость.

Потеря на диффузию

После экстрагирования растительный материал за счет набухания удерживает часть экстрагента с БАВ, их называют потерей на диффузию и определяют по формуле:

$$r_x = \frac{(a \cdot x_0)}{n},$$

где:

x_0 – количество БАВ в сырье, кг;

a – количество экстрагента, оставшегося в шроте, л;

n – общее количество взятого экстрагента, л.

Для уменьшения потерь на диффузию шрот отжимают или применяют дробное экстрагирование

Технологические факторы, влияющие на полноту и скорость экстракции

Измельченность сырья

Для облегчения массообменного процесса при извлечении БАВ сырье должно быть измельчено, т. к. при этом увеличивается поверхность массообмена, т. е. поверхность соприкосновения между частицами сырья и экстрагентом. Измельченность сырья для каждого вида растительного сырья должна подбираться экспериментально, с учетом особенностей морфолого-анатомического строения растительного сырья, характера и локализации содержащихся в нем БАВ.

Чрезмерно тонкое измельчение растительного сырья также нежелательно по следующим причинам:

сырье может слеживаться, а при содержании слизистых веществ «ослизняться», что ухудшает дренажирующие свойства растительного сырья; увеличивается количество «разорванных» клеток и поэтому извлечение насыщается балластными веществами.

Разность концентраций и гидродинамические условия

Как следует из формулы Шукарева-Фика (см. предыдущий раздел), разность концентраций является движущей силой диффузионного процесса, в связи с чем при извлечении БАВ из растительного сырья необходимо поддерживать максимальный перепад концентраций на границе раздела фаз.

Высокая разность концентрации может быть достигнута за счет:

- экстрагирования с перемешиванием сырья и экстрагента;
- периодической смены экстрагента.

Перемешивание настаиваемой массы используется в основном при экстрагировании способом динамической мацерации (вихревая экстракция, ультразвуковая экстракция и т. д.). Данный метод требует достаточно сложного аппаратурного оформления.

Периодическая смена экстрагента – наиболее простой способ поддержания достаточно высокой разности концентрации и характерна для таких способов экстракции, как ремацерация и такого варианта реперколяции, как противоточное многоступенчатое экстрагирование. При периодической смене экстрагента процесс извлечения БАВ постепенно затухает, т. к. каждая новая порция экстрагента соприкасается со все более истощенным сырьем.

Непрерывная смена экстрагента используется в таких способах экстракции, как перколяция, быстротекучая реперколяция и другие варианты непрерывной противоточной экстракции. При этом осуществляются непрерывный слив извлечения и непрерывная подача экстрагента в диффузор.

Если экстрагент неподвижен, то вокруг частиц сырья образуется слой с высоким содержанием экстрактивных веществ, что приводит к резкому уменьшению движущей силы процесса экстракции. Процесс экстрагирования в неподвижном слое экстрагента усложняется еще и тем, что перенос веществ в неподвижном экстрагенте осуществляется за счет молекулярной диффузии, скорость которой очень мала.

Температура

Повышение температуры является одним из основных способов повышения скорости экстрагирования БАВ из растительного сырья водой и растительными маслами. С повышением температуры скорость молекулярной диффузии увеличивается за счет увеличения скорости кинетической энергии молекул и снижения вязкости экстрагента.

Повышение температуры экстрагента наиболее целесообразно при экстрагировании БАВ из корней, корневищ и кожистых листьев, т. к. это способствует лучшему разделению тканей, их набуханию с последующим разрывом клеточных стенок. Горячая вода также способствует инаktivации ферментов, что повышает стабильность БАВ.

Повышение температуры экстрагента следует проводить с учетом:

- термостабильности входящих БАВ;
- возможности клейстеризации и последующей пептизации входящих компонентов (например, крахмала).

Вязкость экстрагента

На процесс экстрагирования оказывает большое влияние вязкость экстрагента. Снижение вязкости экстрагента приводит к увеличению его диффузионной способности, последнее следует из уравнения Энштейна (см. предыдущий раздел), т. к. коэффициент молекулярной диффузии увеличивается с уменьшением вязкости экстрагента.

В связи с вышеизложенным, для повышения скорости диффузии желателно выбирать экстрагент с меньшей вязкостью (из полярных жидкостей – метиловый спирт, из малополярных – ацетон, из неполярных – хлороформ). Недостатком перечисленных экстрагентов является их токсичность, поэтому после извлечения БАВ их необходимо удалять. Один из самых вязких экстрагентов – глицерин, его вязкость 14,9 ПЗ (н с\м²) при 20 °С, для сравнения: вязкость воды – 0,1 ПЗ (н с\м²). Глицерин используется в качестве гидрофиллизатора, для повышения растворения труднорастворимых веществ, повышения вязкости экстрагентов.

Добавка поверхностно активных веществ (ПАВ)

Добавка небольшого количества ПАВ (0,01-0,1 %) приводит к увеличению полноты извлечения многих БАВ (алкалоидов, гликозидов, эфирных масел). Механизм действия ПАВ в данном случае заключается в снижении поверхностного натяжения экстрагента и улучшения смачивания извлекаемых веществ.

Подача экстрагента в сырье

Экстрагент на сырье можно подавать как сверху, так и снизу. При подаче экстрагента «сверху вниз» возникают гравитационные силы, которые ускоряют вывод БАВ из зоны экстрагирования. Недостатком подачи экстрагента «сверху вниз» является то, что сжатие слоя сырья происходит неравномерно по высоте аппарата. Причиной является разница между давлением жидкости, окружающей частицу и давлением вышележащих частиц.

Для устранения этого недостатка:

- устанавливают решетки на высоте аппарата, которые принимают на себя часть общего сопротивления;
- на дне аппарата часто укладывают слой стружки или другого материала, обладающего большей упругостью.

Но имеется ряд работ, где показано, что подача экстрагента «снизу вверх» позволяет добиться большего выхода БАВ, что достигается за счет:

- выноса из смеси частиц с очень мелкими размерами;
- создания оптимальных гидродинамических условий за счет сочетания подачи снизу с гравитацией;
- уменьшения неравномерности укладки сырья.

Воздействие электромагнитного поля

Создание определенного значения электромагнитного поля способствует увеличению полноты и скорости процесса экстрагирования БАВ, т. к. при этом увеличивается десорбция веществ. Недостатком данного метода является достаточно сложное оборудование.

Электрический ток

Электрический ток ускоряет диффузию веществ, являющихся электролитами. Это один из немногих факторов, который повышает скорость внутренней диффузии.

Плотность укладки сырья

Оптимальная плотность укладки сырья обеспечивает не только дренажирующие свойства слоя сырья, но и рациональное использование рабочего объема диффузора. Оптимальная плотность укладки сырья определяется по следующей формуле:

$$h = 0,005(x/d^2)$$

h – высота слоя сырья,

x – масса сырья,

d – диаметр перколятора.

При высокой плотности укладки сырья могут образовываться «мертвые» зоны, в которой экстрагент не движется или с небольшой скоростью.

При малой плотности укладки сырья очень мало промежутков, что снижает эффективность экстрагирования.

Присутствие воздуха на поверхности сырья

Присутствие воздуха на поверхности сырья препятствует процессу экстрагирования, его удаление осуществляют следующими способами:

- предварительным вакуумированием сырья;
- заменой воздуха на растворимые газы (углекислый газ, аммиак).

В настоящее время существует пять основных направлений получения лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья: • галеновое производство; • новогаленовое производство; • фитохимическое направление; биотехнологическое; • получение водных извлечений в аптеке или на дому.

В настоящее время экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья по технологии получения можно подразделить на 3 группы: 1) суммарные (галеновые) препараты; 2) новогаленовые (максимально очищенные) препараты; 3) препараты индивидуальных веществ.

Галеновые препараты необходимо рассматривать как специфическую группу лекарственных средств, которые наряду с химико-фармацевтическими и другими препаратами входят в состав лекарств. Галеновыми они называются по фамилии знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена, жившего в 131—201 гг. н. э. Термин «галеновые препараты» появился в фармации спустя 13 веков после смерти Галена. Извлечения из сырья в производстве галеновых препаратов проходят предварительную очистку путем отстаивания и фильтрования. Поэтому такие препараты (настойки, экстракты и др.) не являются химически индивидуальными веществами, а представляют собой комплекс веществ более или менее сложного состава.

Извлечения, содержащие комплекс веществ, часто действуют несколько иначе, чем отдельное химически чистое вещество, выделенное из него. Поэтому и лечебное действие галеновых препаратов обусловлено всем комплексом биологически активных веществ, находящихся в них, усиливая, ослабляя или видоизменяя действие основных веществ.

В 60-х гг. XIX века появились новые препараты галенового типа, называемые новогаленовыми. Они представляют собой извлечения из лекарственных растений, полностью или частично освобожденные от сопутствующих веществ и получившие еще название максимально очищенных препаратов (МОП). Это также суммарные препараты, но с узким спектром действия на организм, имеющие свои особенности. Так, глубокая очистка повышает их стабильность, устраняет побочное действие ряда сопутствующих веществ (смолы, танины и др.)> позволяет использовать их для инъекционного применения. Промышленное производство лекарственных препаратов индивидуальных веществ было организовано в СССР в середине XX в. Если сравнительно недавно их производство считалось труднодоступным, то благодаря большим достижениям в области химии, физики, технологии, фармакологии стало возможным их выделение, всестороннее исследование и анализ. Широкое распространение получили препараты индивидуальных алкалоидов, сердечных гликозидов и др. Основу производства экстракционных препаратов составляют процессы экстракции. В фармации они широко используются при получении препаратов из *лекарственного растительного сырья* (настойки, экстракты жидкие, густые и сухие, экстракты-концентраты, максимально очищенные (новогаленовые) препараты, извлечения из свежих растений и др.) и из сырья *животного происхождения* (препараты гормонов, ферментов и препараты неспецифического действия — пантокрин, витогепат и др.). Метод Мацерации

Сущность его состоит в том, что измельченное до 0,5 - 3 мм растительное сырье, отсеянное от пыли на сите № 38 и от крупных частиц на сите №50, помещается в мацератор и заливается 5х или 10х-ным объемом экстрагента (в зависимости от списка "А" и "В") и настаивается при периодическом перемешивании при комнатной температуре в течение 7 суток. Извлечение сливается, шрот прессуется под прессом, промывается недостающим объемом чистого экстрагента, вновь прессуется, все извлечения объединяются, и после отстаивания в течение 4-8 суток настойка фильтруется, стандартизуется и фасуется или упаковывается (в ангро) в бутылки.

2. В настоящее время мацерация в этом "классическом" виде не отвечает требованиям интенсификации производства и используется только в редких случаях.

3. Достоинством этого способа является простота метода и оборудования. Недостатками же служат: а) неполнота экстракции действующих веществ (менее 90%),

б) большая продолжительность процесса,

в) завышенное содержание балластных веществ в извлечениях-ВМС,

г) трудоемкость (двойное прессование, промывка шрота).

Используются новые формы мацерации с максимальной динамизацией всех видов диффузии. Примерами таких модификаций мацерации являются:

-вихревая экстракция,

-экстракция с использованием ультразвука (акустическая)

-центробежная экстракция,

-дробная мацерация и др.

1. Вихревая (турбо) экстракция основана на вихревом перемешивании содержимого настойника и одновременном измельчении сырья с помощью турбинной или лопастной мешалки, вращающейся со скоростью 5.000 - 13.000 об/минуту.

Интенсификация массообмена в турбулентном потоке экстрагента, прежде всего, объясняется резким уменьшением толщины пограничного (ламинарного, диффузионного) слоя на границе раздела фаз. Мгновенная пульсация скоростей и механические удары частиц сырья о лопасти мешалки и стенки сосуда вызывают также деформацию набухших частиц сырья. Многократно повторяющиеся деформации частиц создают т.н. "эффект губки", т.е. деформации с временным изменением объема твердой фазы. Кратковременные сжатия частиц способствуют более быстрому выведению первичного сока в момент сжатия. Возвращение частиц в первоначальное состояние ускоряет проникновение новой порции экстрагента в твердую фазу.

В последнее время значительное внимание уделяется методам, основанным на диспергировании материала в среде экстрагента. Возможность экстракции травы термопсиса, ландыша, горицвета и др. в шаровой мельнице изучалась в ВНИИФ. Получены интересные данные - динамическое равновесие наступает через 1-3 часа (в случае турбоэкстракции - 10 минут), но извлечение получается намного чище турбоэкстракта, где из сырья получается однородная пульпа, которая очень трудно очищается от балластных веществ.

2. Экстракции с помощью УЗ (ультразвука) и инфразвука.

В среде распространения звуковых волн наблюдается частотное, равнопеременное чередование зон сжатия и разрежения, в колебательное движение вовлекается всё содержимое экстрактора - молекулы, объемы жидкости, частицы сырья. При этом появляются сильные турбулентные течения, гидродинамические потоки, способствующие переносу масс, растворению веществ, происходит интенсивное перемешивание содержимого даже внутри клетки (чего невозможно достичь другими способами экстракции). экстрагирование лекарственных мацерация перколяция

На выход действующих веществ влияют интенсивность и продолжительность УЗ-облучения, температура экстрагента, соотношение сырья и извлекателя. Большинство авторов, изучающих этот процесс, рекомендуют извлечение вести в пределах 40 мин. (большая продолжительность почти не повышает выход действующих веществ, но заметно влияет на их стабильность). Оптимальной частотой является 21-22 КГц. Повышение интенсивности ведет к уменьшению выхода. Рекомендуемая плотность облучения - не более 2-2,2 Вт/см². Концентрация твердой фазы - не более 10%, т.е. 1:10.

Основным достоинством этой модификации является малая продолжительность экстракции.

В числе недостатков метода следует назвать дороговизну оборудования, высокую агрессивность УЗ в отношении действующих веществ (ряд авторов подтверждает факт механокрекинга действующих веществ, т.е. разрушение молекул под действием гидродинамических ударов кавитации).

3. Центробежная экстракция осуществляется с использованием фильтрующей центрифуги. За счет центробежных сил первичный сок удаляется из клеточного материала, на его место подается свежий экстрагент, который вновь удаляется из материала. Экстрагент циркулирует до насыщения, а затем заменяется новым.

Метод обеспечивает значительное ускорение экстракции, предложен проф. Ольшевским (Вроцлавская мед. академия, Польша, 1959).

4 Дробная мацерация. Эта модификация предусматривает периодическое изменение разности концентраций на границе раздела фаз за счет обновления экстрагента. При этом экстрагент (5^х или 10^х -кратные объемы) разделяется на порции и время настаивания, т.е. 7 суток, тоже расчленяется на периоды, а именно:

сначала растительный материал экстрагируется 4 суток 3^х кратным объемом экстрагента, после прессования экстракция осуществляется 1^х-кратным объемом чистого экстрагента в течение 2 суток и, наконец, в течение ещё 2-х суток - оставшимся однократным объемом экстрагента. Т.о., в сумме время экстракции составляет 7 суток, количество экстрагента - 5 объемов. Если же настойка готовится в соотношении 1:10, тогда указанные объемы экстрагента удваиваются, т.е. 6:2:2, что в итоге даст 10-кратный объем.

3. Метод перколяции

Наименование метода происходит от лат. *percolare* - процеживать, обесцвечивать.

Перколяция - это непрерывная фильтрация, процеживание экстрагента сквозь слой сырья. Осуществляется в специальных емкостях, представляющих собой цилиндр с ложным дном и краном внизу (см. таблицу схему-перколятор). Перколяторы могут быть цилиндрической или конической формы, с паровой рубашкой или без неё, самопрокидывающиеся и саморазгружающиеся. Цилиндрические перколяторы удобны в работе при выгрузке сырья, конические - обеспечивают более равномерное экстрагирование. Процесс экстракции состоит из следующих стадий:

I - намачивание сырья. Измельченное до 3-7 мм и отсеянное от пыли (сито № 38) сырье замачивается в мацераторе 1/2 или равным объемом чистого экстрагента и оставляется в покое на 4-5 часов в закрытой посуде. За этот период осуществляется капиллярная пропитка сырья, происходит образование концентрированного внутриклеточного сока (первичного сока).

II-я стадия - мацерационная пауза (настаивание). Продолжается 24 или 48 часов, в зависимости от анатомической характеристики сырья - грубое, одревесневшее сырье намачивается дольше, т.е. 48 часов, нежное, рыхлое - 24 часа.

Для этого растительный материал плотно укладывается в перколятор, заливается при открытом спускном кране экстрагентом до образования "зеркала", т.е. гладкой поверхности. На этой стадии происходит выход экстрактивных веществ в экстрагент, образуется пограничный слой.

III-я стадия - перколяция, т.е. непосредственное процеживание экстрагента через слой сырья. Процесс перколяции проходит синхронно - с какой скоростью извлечение выливается через нижний кран, с такой же скоростью сверху подается новый (чистый) извлекатель. Перколяция ведется с определенной скоростью: на производстве она соответствует 1/24 или 1/48 части рабочего объема (объема, нанятого сырьем) в час. При такой скорости экстрагент успевает насытиться извлеченными из клеточного материала веществами, за счет движения увлечь с собой часть пограничного слоя, обновить жидкость у твердой фазы

4. Циркуляционное экстрагирование

Способ основан на циркуляции экстрагента. Экстракционная установка работает непрерывно и автоматически по принципу аппарата Сокслета. Она состоит из коммуницированных между собой перегонного куба 1, экстрактора 2, холодильника-конденсатора 3, сборника конденсата 4.

Сущность метода заключается в многократном экстрагировании материала чистым экстрагентом. В качестве экстрагента используют летучие органические растворители, имеющие низкую температуру кипения - эфир, хлороформ, метилен хлористый или их смеси. Этиловый спирт (даже 96%) для этих целей непригоден, так как он будет адсорбировать влагу, содержащуюся в сырье и изменять свою концентрацию, что приведет к изменению температуры кипения и экстрагирующей способности. Сырье загружают в экстрактор 2 и заливают экстрагентом немного ниже петли сифонной трубки 5. Одновременно в куб 1 заливают небольшое количество экстрагента. По окончании настаивания из сборника спускают в экстрактор столько экстрагента, чтобы вытяжка достигла верхнего уровня петли сифона и начала переливаться в куб. Затем куб начинают обогревать. Образующиеся пары экстрагента поднимаются в конденсатор (которым служит змеевиковый теплообменник), а из него в сборник. Далее экстрагент поступает на сырье. Насыщенная вытяжка вновь поступает в куб. Циркуляция экстрагента проводится многократно до полного истощения сырья. Полученную

вытяжку концентрируют отгонкой экстрагента в приемник. В кубе остается концентрированный раствор экстрактивных веществ. [6]

5. Непрерывное противоточное экстрагирование с перемешиванием сырья и экстрагента

Растительный материал при помощи транспортных устройств: шнеков, ковшей, дисков, лент, скребков или пружинно-лопастных механизмов перемещается навстречу движущемуся экстрагенту. Сырье, непрерывно поступающее в экстракционный аппарат, движется противотоком к экстрагенту. При этом свежее сырье контактирует с выходящим, насыщенным экстрактивными веществами экстрагентом, который еще более насыщается, так как в сырье концентрация еще выше. Истощенное сырье экстрагируется свежем экстрагентом, который еще полнее извлекает оставшиеся экстрактивные вещества. С точки зрения теории экстрагирования этот способ наиболее эффективен, так как в каждый момент процесса и в любом поперечном сечении по длине (или высоте) аппарата имеет место разность концентраций БАВ в сырье и экстрагенте, что позволяет с наибольшим выходом и наименьшими затратами проводить процесс. Кроме того, непрерывные процессы поддаются автоматизации, что позволяет исключить трудоемкие работы по загрузке и выгрузке сырья из перколяторов. Экстрагирование проводится в экстракторах различной конструкции: шнековым горизонтальным или вертикальным, дисковым, пружинно-лопастным и др.

6. Традиционные методы экстракции

В настоящее время широко распространены методы экстракции, называемые "традиционными". Это отдельная большая группа методов выделения биологически активных веществ из растительного или животного сырья, известная с незапамятных времен и приведшая впоследствии к созданию новых передовых методов, использующих принципиально новые подходы. К традиционным методам экстракции относятся следующие.

1. Холодное прессование.

Отжим под прессом или, как его по-научному называют, холодное прессование применяется для извлечения биологически активных веществ из кожуры citrusовых плодов. Это очень мягкое прессование, при котором масло выжимается из измельченного наружного слоя кожуры, а из полученной субстанции выделяются ценные вещества. Тем же способом из измельченных семян получают маслосеянцы.

2. Горячее прессование.

Горячее прессование используется в производстве растительных масел. Данная технология подразумевает нагрев сырья до 160°C-200°C, после чего сырье прессуют, а полученную жидкость фильтруют до получения конечного продукта. Однако при этом методе экстракции, как и при холодном прессовании, масло теряет ряд своих ценных витаминных качеств.

3. Водно-паровая экстракция.

Сегодня большинство эфирных масел производится методом перегонки водяным паром. При методе прямой перегонки с паром дистиллятор загружается растительным сырьем, из основания дистиллятора выпускается пар, и летучие элементы сырья смешиваются с паром. Эта летучая смесь, конденсируясь, превращается в воду, на поверхности которой плавает эфирное масло, которое затем отделяют. Каждое растение высвобождает свои масла при специфических дистилляционных условиях. Например, герань выделяет свое масло после достаточно короткого промежутка времени, тогда как на чайное дерево необходимо воздействовать паром значительно дольше. Поэтому данный метод экстракции довольно трудоемкий. Кроме того, для получения одного литра ароматического масла требуются сотни, а то и тысячи килограммов растительного сырья.

4. Водно-спиртовая экстракция.

Этот метод получения концентратов биологически активных веществ заключается в промывании растительного сырья 60-80-процентным спиртовым раствором. К сожалению, часть нерастворимых в спирте ценных веществ остается в сырье, тогда как прочие компоненты растворяются и удаляются. Полученный концентрат затем нейтрализуют и высушивают.

5. Масляная экстракция.

Технология масляной экстракции доступна практически каждому любителю: подогретое растительное масло пропускают через сырье, в процессе чего биологически активные вещества перекачиваются из растения в масло. Недостатком такого продукта является необходимость нагревать экстрагент до 70°C, что приводит к разрушению ряда биоконstituентов. Кроме того, полученный продукт крайне неустойчив и реально сохраняет свои качества в течение 7-10 дней со дня изготовления.

6. Экстрагирование растворителями.

Более современная, нежели предыдущие, технология экстрагирования, применяемая для особенно нежных растений, не переносящих воздействия паром, -- жасмина, розы, цветков апельсина. Процесс выделения ценных веществ состоит из двух стадий. На первой воздействием углеводородного раствора извлекается твердая субстанция, содержащая растительные воски и летучие масла. На второй стадии к полученной субстанции добавляется растворитель, позволяющий разделить воски и масла. Затем воски удаляются, а оставшийся раствор масел подвергается испарению. Этот этап повторяется многократно до тех пор, пока чистое масло полностью не экстрагируется. Удаление остатков растворителя достигается мягким.

ЛЕКЦИЯ 41

ОРГАНОПРЕПАРАТЫ.

Препараты, полученные из животного сырья (органов, тканей, крови, мочи и т. д.) называют органо-терапевтическими или органопрепаратами (*Medicamenta organotherapeutica*).

Существуют несколько классификаций органопрепаратов:

I. Классификация по основным БАВ, согласно которой органопрепараты подразделяются на:

- 1.1. Препараты гормонов.
- 1.2. Препараты ферментов.
- 1.3. Препараты витаминов.
- 1.4. Препараты аминокислот.
- 1.5. Фосфоросодержащие препараты.
- 1.6. Препараты неспецифического действия.

Препараты *гормонов, ферментов, неспецифического действия* получили наибольшее распространение.

II. Классификация по технологическому принципу (т. е. по способу получения и глубине очистки), согласно которой органопрепараты подразделяются на:

1. Препараты высушенных, обезжиренных и измельченных желез.
2. Экстракционные органопрепараты для внутреннего применения.
3. Максимально очищенные органопрепараты для парентерального введения.

Сырьем для получения органопрепаратов являются ткани, железы, органы, полученные на бойнях от здоровых, нормально развитых животных (при ветеринарном надзоре). Свежие органы и ткани содержат значительное количество воды (от 50 до 80 %), балластных белков, липидов, минеральных веществ, продуктов клеточного обмена. Животное сырьё чрезвычайно лабильно и быстро портится в связи с невысокой устойчивостью к действию микроорганизмов, ферментов, стимулирующих гидролитические и окислительные процессы, и другим факторам. Поэтому полученное после забоя животных сырьё быстро перерабатывают или немедленно консервируют, в основном замораживанием при температуре 30-40 градусов в скороморозильных шкафах. В таком виде легко портящееся сырьё можно транспортировать в специальных рефрижераторах и хранить при температуре 15-18 градусов и относительной влажности 90-95 % в течение года. Иногда для консервирования сырья применяют органические растворители, неограниченно смешивающиеся с водой и в то же время не оказывающие разрешающего влияния на биологически активные вещества, чаще всего ацетон и этанол. Способ прост и эффективен, но требует 3-5-кратного количества растворителя для обезвоживания, при этом происходит частичное обезжиривание сырья. Этанол является хорошим консервантом для яичников и семенников, ацетон – для ткани гипофиза. В связи с летучестью, ядовитостью и огнеопасностью органических растворителей их применение возможно только в герметически закрывающейся таре. Перспективным методом консервирования биоматериала, обеспечивающим сохранение биологически активных веществ, является сублимационная сушка – удаление влаги из замороженного сырья в условиях глубокого вакуума.

Сырьё, поступающее на переработку обычно в замороженном виде, размораживают, очищают от примесей (загрязнений, крови) споласкиванием в воде, освобождают от остатков посторонних тканей (жир, мясо и т. п.) преимущественно вручную при помощи ножа или ножниц и измельчают на механизированных мясорубках-волчках, превращая в фарш. Дальнейшая специальная обработка сырья проводится в зависимости от типа получаемого препарата.

Препараты высушенных, обезжиренных и измельченных желез

Процесс получения препаратов данной группы состоит из следующих основных технологических стадий.

- ВР – 1. Санитарная подготовка производства
- ВР – 1.1. Подготовка производственных помещений
- ВР – 1.2. Обработка оборудования
- ВР – 1.3. Санитарная подготовка технологической одежды
- ВР – 1.4. Санитарная подготовка персонала
- ВР – 2. Подготовка сырья
- ВР – 2.1. Очистка сырья
- ВР – 2.2. Измельчение сырья
- ТП – 3. Сушка
- ТП – 4. Обезжиривание
- ТП – 5. Стандартизация
- УМО – 6. Фасовка, упаковка, маркировка
- ПО – 7. Переработка отходов (рекуперация растворителей)

Санитарная подготовка производства» проводится в соответствии с правилами GMP (ОСТом 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» и Национальный стандарт РФ «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» ГОСТ Р 52249 – 2004 г.) и заключается в санитарной обработке производственных помещений и оборудования, подготовке технологического воздуха и санитарной подготовке персонала. Подготовка сырья включает две технологические операции. Очистка сырья. Заключается в препарировании органа от окружающих тканей, крупных сосудов, мышц и т.д. при помощи ножей и ножниц вручную. Прополаскивании органа в холодной воде.

Если орган был заморожен, то его предварительно размораживают до состояния, в котором оно в дальнейшем хорошо измельчается, т.е. неполное размораживание. Измельчение сырья осуществляется на особых измельчителях-мясорубках типа «волчков», что вызвано большой упругостью материала и большим количеством волокон. Измельчение сырья обычно осуществляется в полумороженном состоянии. Сушка осуществляется в вакуум-сушильных шкафах при температуре не выше 50 °С, в которые помещается измельченный фарш, намазанный на противень. Собственно обезжиривание осуществляется в аппаратах циркуляционного типа «Сокслета» органическим растворителем с низкой t^0 кипения (бензин, ацетон, петролейный эфир), которые хорошо растворяют жиры. Конец обезжиривания определяется путем нанесения органического раствора на фильтровальную бумагу, после улетучивания растворителя не должно оставаться жирного пятна. Удаление органического растворителя. Остаточные количества органических растворителей удаляются в вакуум-сушильных шкафах или при выдерживании на воздухе, в зависимости от свойств содержащихся БАВ и применяемых растворителей. Измельчение осуществляется в шаровых мельницах с фарфоровыми шарами (металлические использовать нельзя, чтобы не было разрушения БАВ). Стандартизация препаратов высушенных обезжиренных желез осуществляется по следующим показателям:

1. Описание (внешний вид, цвет, запах).
2. Подлинность.
3. Содержание БАВ (химическим или биологическим методом).
4. Влажность.
5. Микробиологическая чистота.

Препараты данной группы выпускались в виде порошков и таблеток.

Так, ранее выпускались такие препараты как адиурекрин и тиреоидин. Адиурекрин представлял собой высушенные, обезжиренные и измельченные в порошок задние доли гипофиза рогатого скота и свиней. Применялся в качестве антидиуретического средства при несахарном мочеизнурении. В настоящее время заменен на синтетический препарат Адиуретин CD. Тиреоидин – высушенная, обезжиренная и измельченная в порошок щитовидная железа крупного рогатого скота и свиней, применялся внутрь при недостаточной функции щитовидной железы, в настоящее время заменен синтетическим препаратом трийодтиронином.

Экстракционные органопрепараты для внутреннего применения

Экстракционные органопрепараты для внутреннего применения по консистенции подразделяются на жидкие и сухие.

Процесс получения препаратов данной группы складывается из следующих технологических стадий:

ВР – 1. Санитарная подготовка производства

ВР – 1.1. Подготовка производственных помещений

ВР – 1.2. Обработка оборудования

ВР – 1.3. Санитарная подготовка технологической одежды

ВР – 1.4. Санитарная подготовка персонала

ВР – 2. Подготовка сырья и экстрагента

ВР – 2.1. Очистка сырья

ВР – 2.2. Измельчение сырья

ВР – 2.3. Разведение спирта этилового

ТП – 3. Экстракция

ТП – 4. Очистка извлечения

ТП – 5. Сушка (или осаждение)*

ТП – 6. Стандартизация

УМО – 7. Фасовка, упаковка, маркировка

ПО – 8. Переработка отходов (рекуперация этанола и других растворителей)

Извлечение БАВ при получении препаратов данной группы, как правило, проводится водными растворами кислот или растворами спирта этилового с определенным значением РН. Экстрагирование проводится методом одно-, двух- или многократной мацерации в реакторах с мешалками различной конструкции.

От жиров и балластных белков проводится путем длительного отстаивания при пониженной температуре ($t = 0-4-8^{\circ}\text{C}$) с последующим фильтрованием. Сушка (или осаждение) имеет место при получении сухих препаратов и отсутствует при получении жидких экстракционных органопрепаратов (пантокрин, рантарин). Стадия сушки применяется тогда, когда в препарате находятся термостабильные вещества и осуществляется сначала в вакуум-выпарных аппаратах, а затем в вакуум-сушильных шкафах. Если БАВ термолабильны, то получение сухого препарата проводится путем осаждения ферментов органическими растворителями (при получении препарата панкреатин) или методом высаливания (при получении препарата пепсин). Стандартизация сухих экстракционных препаратов осуществляется по показателям, аналогичным препаратам предыдущей группы.

Стандартизация жидких экстракционных органопрепаратов проводится по следующим показателям:

1. Описание.
2. Содержание БАВ (хим. или биол. метод)
3. Сухой остаток
4. Содержание этанола

5. Значение РН (для некоторых)

6. Микробиологическая чистота

Фасовка, упаковка, маркировка. Данная стадия проводится аналогично препаратам из растительного сырья, вид упаковки зависит от свойств, входящих веществ и агрегатного состояния лекарственной формы.

Максимально очищенные органолепты для парентерального применения

Данная группа представляет собой органолепты экстракционного типа, в которых первичный экстракт глубоко очищен от балластных и сопутствующих веществ.

Указанная группа органолептов подразделяется на:

1. Препараты из животного сырья, содержащие комплекс БАВ, максимально очищенные от балластных и сопутствующих веществ.

2. Препараты, полученные на основе индивидуальных БАВ, выделенных из сырья животного происхождения.

Процесс производства препаратов данной группы строго индивидуален, но можно выделить следующие стадии:

Технологическая схема получения препаратов индивидуальных веществ

ВР – 1. Санитарная подготовка производства

ВР – 1.1. Подготовка производственных помещений

ВР – 1.2. Обработка оборудования

ВР – 1.3. Санитарная подготовка технологической одежды

ВР – 1.4. Санитарная подготовка персонала

ВР – 2. Подготовка сырья и экстрагента

ВР-2.1. Измельчение сырья

ВР-2.2. Подготовка экстрагентов

ТП – 3. Экстракция (получение извлечения)

ТП – 4. Очистка извлечения и получение технического продукта

ТП – 5. Очистка технического продукта (выделение индивидуальных веществ)

ТП – 6. Стандартизация

УМО – 7. Фасовка, упаковка, маркировка

ПО – 8. Переработка отходов

Извлечение БАВ при получении максимально очищенных препаратов проводится аналогично препаратам предыдущей группы, но особое внимание уделяют подбору оптимальных параметров технологического процесса – температурного режима, времени экстрагирования, РН среды и т.д.

Особенностью парентеральных препаратов является глубокая, максимальная очистка от балластных и сопутствующих веществ. В классической технологии обычно предусматриваются следующие виды очистки, последовательность и способы проведения которых могут быть самые разнообразные:

I. Грубая очистка

Очистка от белков проводится следующими методами:

- отстаиванием извлечений на холоду (0-4 °С);

- высаливанием (т. е. добавлением солей тяжелых металлов, спирта этилового высокой концентрации, дубильных веществ);

- доведением до изоэлектрической точки (способом кислотно-щелочной обработки);

- термофракционированием.

Очистка от жиров проводится следующими методами:

- отстаиванием на холоде (0-4 °С);

- экстрагированием органическими растворителями (авиационный бензин, эфир).

II. Очистка от низкомолекулярных органических веществ и веществ, используемых при грубой очистке, проводится с использованием следующих способов:

- диализа;

- электродиализа;

- осаждения;

- ультрафильтрации.

Первые три способа очистки изложены в разделе «Новогаленовые препараты»

Ультрафильтрация

Ультрафильтрацию и обратный осмос объединяет общий термин – гиперфильтрация. Ультрафильтрация – это процесс проникновения растворителя и низкомолекулярных соединений из раствора в растворитель через полупроницаемую мембрану с диаметром пор до 0,1 мкм. Препятствием для диффузии более крупных молекул служит структура мембраны. Обратный осмос – процесс проникновения растворителя через полупроницаемую мембрану из раствора в растворитель. Отличительной особенностью ультрафильтрации и обратного осмоса от обычного фильтрования является то, что на мембранах не образуется осадка, и перераспределение веществ осуществляется только в жидкой фазе.

Мембраны, используемые при обратном осмосе и ультрафильтрации. Для изготовления мембран используют различные полимеры. В зависимости от структуры мембраны делят на две группы: пористые и

непористые. Скорость фильтрации через непористые мембраны очень мала. Непористые мембраны в зависимости от метода получения делят на диффузионные и гелевые (образуются при ограниченном набухании в воде). В настоящее время для ультрафильтрации и обратного осмоса используются только пористые мембраны.

Пористые мембраны состоят из непроницаемой основы, пронизанной каналами. В зависимости от технологии изготовления могут быть цилиндрическими с постоянным или переменным диаметром и иметь форму.

Материалами для изготовления пористых мембран служат эфиры целлюлозы, полиуретан, ПВП и др. При аппаратном оформлении процессов обратного осмоса и ультрафильтрации стараются обеспечить:

- большую площадь фильтрации на единицу объема;
- равномерное распределение раствора по поверхности мембраны;
- низкий перепад давления;
- простоту смен мембран;
- герметичность.

Наиболее простым по конструкции аппаратом, в котором используются мембраны в виде пластин, является обычный фильтр-пресс.

Очистка технического продукта (выделение индивидуальных веществ) присутствует только в технологии индивидуальных органолептических препаратов. Для выделения индивидуальных веществ из очищенных экстрактов-сырцов (технического продукта) используют различные виды хроматографии:

1. Ионообменную
2. Адсорбционную
3. Гель-хроматографию (ситовую, проникающую).
4. Аффинную (лигандную)

На конечных этапах практически всегда используется перекристаллизация.

Гель-хроматография (хроматография на основе «молекулярных сит»)

В качестве сорбента используют гель с определенным радиусом пор. Пores геля как бы смазаны жидкостью, имеющей сродство к выделяемым веществам. При пропускании очищенного извлечения через колонку с гелем выделяемые вещества (ферменты, гормоны и т. д.) задерживаются в порах геля. Элюирование веществ с колонки осуществляется той же жидкостью, которая находится в порах геля.

Аффинная (лигандная) хроматография

В основе лигандной хроматографии лежит аффинитет (сродство) выделяемого вещества и лиганда.

Лиганды подразделяются на специфичные и групповые

Различают несколько вариантов аффинной хроматографии:

1. Аффинная хроматография или аффинная адсорбция на геле (достаточно широко используется).
2. Аффинная преципитация – внедряется.
3. Аффинное разделение – внедряется.

1. Аффинная хроматография или аффинная адсорбция на геле (достаточно широко используется)

Данная разновидность аффинной хроматографии в настоящее время используется наиболее широко. Так, например, при выделении ферментов, сорбентом служит гель типа агарозы, к которому ковалентно присоединен подходящий лиганд, например субстрат фермента. При пропускании через колонку извлечения фермент взаимодействует с содержащимся субстратом, что приводит к его удерживанию. После насыщения колонки фермент элюируют с нее подходящим растворителем. Разделение по методу аффинной хроматографии может быть основано на других специфических взаимодействиях: фермента с ингибитором, гормона с рецептором и т. д.

2. Аффинная преципитация

В данном случае лиганды прикрепляют к растворимому носителю. При добавлении к данной системе смеси, содержащей соответствующий белок, образуется его комплекс с лигандом, который выпадает в осадок сразу после его формирования или после введения раствора электролита. Осадок отделяется и при необходимости из комплекса выделяется чистое вещество.

3. Аффинное разделение

Основано на использовании двух водорастворимых полимеров. Один полимер (например, полиэтиленгликоль) несет специфические лиганды, другой полимер обладает сродством к остальным, примесным компонентам. Так, например, необходимо отделить ферменты от смеси белков, нуклеиновых кислот, фрагментов клеточных структур. Для этого используют смесь полиэтиленгликоля, несущую молекулы лиганда (субстрат, кофактор, ингибитор) и полярный декстран.

Стандартизация максимально очищенных органолептических препаратов для парентерального применения проводится по тем же показателям, что и других химических соединений. Особенностью является то, что очень часто применяются биологические методы стандартизации, основанные на специфическом действии соединений. Например: препараты инсулина стандартизуют по способности снижать содержание сахара у кроликов; препараты питуитрина – по способности вызывать сокращение изолированного рога матки морской свинки.

Фасовка, упаковка, маркировка является предварительной стадией, т.к. ввиду нестойкости соединений сразу идет передача готового, стандартного продукта на изготовление лекарственных форм.

Получение лекарственных форм

Получение лекарственных форм на основе максимально очищенных препаратов это отдельный технологический процесс. Технологическая схема данного процесса зависит от вида лекарственной формы (раствор или суспензия), но, как правило, кроме стадий вспомогательных работ в технологической схеме имеются следующие основные стадии технологического процесса:

Растворение (суспендирование)

При проведении данной стадии очищенная сумма веществ или выделенное вещество растворяют (или суспендируют) в необходимом растворителе. При необходимости доводят до определенного значения pH и добавляют консерванты (фенол 0,25-0,3 %, глицерин, нипагин).

Стерилизация

Большинство гормонов и ферментов являются термолabile веществами, поэтому для их стерилизации применяют стерильное фильтрование (см. тему «Инъекционные растворы») и в дальнейшем простерилизованный раствор высушивают лиофильно.

ЛЕКЦИЯ 42 СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.

Организм человека в процессе эволюции приспособился к защите от окружающей микробной загрязненности, приносящий вред микрофлоры. Наиболее важные органы и биологические жидкости организма (кровь, спинномозговая жидкость, мозг, сердце и др.) стерильны. Другие: дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, слизистые, кожа, естественные отверстия – обеспечены разнообразными системами, удаляющими микрофлору, не позволяющими ей развиваться или даже вызывающими ее гибель. Следует отметить, что все указанные механизмы защиты человека от проникновения и развития микрофлоры появляются в нем не сразу. В неонатальный период (до 2 – 3 недель со дня рождения) и в грудной период (до 12 месяцев) ребенок еще в значительной степени беззащитен от вредного воздействия многих внешних факторов, в том числе от микрофлоры. Детский организм постепенно приспосабливается к новым для него условиям внеутробной жизни и требует тщательного гигиенического ухода, защиты от микроорганизмов, в том числе при использовании различных лекарств. Организм больного человека может быть резко ослаблен и в значительной степени лишен присущих ему защитных механизмов при ряде глазных заболеваний, ахилии желудка и других патологиях. С другой стороны, человек подвергается опасности инфицирования при введении лекарств с нарушением защитных барьеров – прежде всего, при инъекциях, в особенности – при введении растворов в кровяное русло, стерильные полости, а также лечении ранений, травм, обморожений и ожогов. В этом случае использование загрязненной микрофлорой лекарств может привести к инфицированию больных, тяжелым заболеваниям или даже к летальному исходу. Вторым аспектом опасности микробного загрязнения лекарств является воздействие микрофлоры на ингредиенты лекарства, разложение микроорганизмами действующих и вспомогательных веществ. Это приводит к потере их терапевтического эффекта, появлению неприятного запаха и вкуса, а в отдельных случаях – к образованию токсичных продуктов. Микробы и продукты их жизнедеятельности, а также убитые микробные тела, содержащиеся в инфузионных растворах, при внутрисосудистых введениях приводят к тяжелым пирогенным реакциям.

В твердых лекарственных формах с низкой остаточной влажностью возможность размножения микроорганизмов ограничена, в то время как в мягких, и в особенности в жидких препаратах, часто создаются весьма благоприятные условия для их роста, что приводит к появлению в лекарственном средстве чрезвычайно высокого содержания микроорганизмов. Таким образом, микробная загрязненность лекарств несет в себе опасность, как инфицирования больных, так и порчи лекарств с появлением нежелательных или даже токсичных свойств у последних. Одним из источников микробной загрязненности лекарств являются исходные вещества животного и растительного происхождения, вместе с тем микрофлора встречается и в синтетических лекарственных веществах органической и неорганической природы.

Другим наиболее распространенным источником микрофлоры, в особенности в жидких лекарствах, является очищенная вода, микробная контаминация которой протекает после ее получения, при транспортировке и хранении. Микроорганизмы могут попасть в лекарство из вспомогательных веществ, бумаги, марли, ваты, используемой аптечной посуды. Воздух является одним из наиболее существенных факторов микробного загрязнения. В 1 л воздуха большого города содержится от 1 тыс. до 1 млн. различных частиц. Обычно механические частицы, загрязняющие воздух, являются носителями микрофлоры. Присутствие в торговом зале аптеки значительного количества посетителей, в том числе больных, занос извне большого количества грязи и пыли приводит к повышению содержания в воздухе разнообразной микрофлоры, распространяющейся в производственные помещения.

Источником микробной загрязненности являются и сотрудники аптеки, прямо или косвенно принимающие участие в изготовлении лекарств (фармацевты, фасовщики, санитарки и др.), нарушающие нормы санитарного режима или являющиеся бациллоносителями.

К стерильным лекарственным формам относятся: лекарственные формы для инъекций, глазные лекарственные формы, лекарственные формы с антибиотиками, лекарственные формы для новорожденных. Необходимость получения стерильных и асептически приготавливаемых лекарственных форм вызвана особым способом их применения. Инъекции, вводятся в организм через полую иглу с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Наличие в растворе микроорганизмов может привести к инфицированию организма, а, следовательно, к тяжелым последствиям. Лекарственные формы с антибиотиками требуют асептических условий приготовления, так как в присутствии микроорганизмов многие антибиотические вещества теряют свою активность. Глазные лекарственные формы, т.к. слизистая оболочка глаза имеет повышенную чувствительность к микроорганизмам; Лекарственные формы для лечения ожогов и открытых ран - из-за чувствительности раневой поверхности к микроорганизмам; Лекарственные формы для новорожденных - из-за низкой сопротивляемости детского организма к инфицированию;

Санитарные требования при приготовлении лекарств в асептических условиях регламентируются приказом МЗ РФ № 309 от 21.10.1997г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)». Она устанавливает требования к помещениям и оборудованию, санитарные требования к уборке помещений, уходу за аптечным оборудованием, требования к личной гигиене сотрудников аптек, санитарные требования к получению, транспортировке и хранению воды очищенной и воды для инъекций, санитарные требования при изготовлении нестерильных лекарственных форм и при изготовлении лекарств в асептических условиях.

К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, которые направлены на сведение к минимуму риска загрязнения микроорганизмами, частицами и пирогенами. Выполнение этих требований во многом зависит от опыта персонала, его подготовки и отношения к работе. Особенно высокие требования предъявляются к обеспечению качества, подготовке и выполнению технологических процессов, их тщательной отработке и аттестации (испытаниям). Контроль завершающей стадии производства или контроль готовой продукции не может рассматриваться как единственное средство обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

Примечание - Настоящий стандарт не устанавливает методы определения чистоты воздуха, поверхностей и пр. по микроорганизмам и частицам. Эти требования приведены в других нормативных документах (стандартах ЕН, ИСО, ГОСТ Р ИСО и др.).

Общие положения

1. Производство стерильной продукции должно быть организовано в чистых помещениях (зонах) с воздушными шлюзами для обеспечения доступа персонала и/или перемещения оборудования и материалов. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться уровень чистоты по соответствующему стандарту, а воздух должен подаваться через фильтры необходимой эффективности.

2. Подготовка исходных материалов, приготовление продукции и наполнение должны выполняться в отдельных зонах (помещениях) в пределах чистой зоны (помещения). Процессы производства стерильных лекарственных средств подразделяются на две категории:

- предусматривающие финишную стерилизацию (т.е. стерилизацию в герметичной первичной упаковке);
- проводимые в асептических условиях на одном или всех этапах производства.

3. Чистые помещения (зоны) для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требованиями к окружающей среде. Каждая производственная операция требует определенного уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом помещении (зоне) с целью сведения к минимуму риска загрязнения продукта или материалов частицами или микроорганизмами.

Для обеспечения соответствия чистых помещений (чистых зон) требованиям, предъявляемым к эксплуатируемому состоянию, проектом должно предусматриваться соответствие заданным классам чистоты воздуха в оснащенном состоянии. Оснащенное состояние - состояние, в котором чистое помещение построено и функционирует, технологическое оборудование полностью укомплектовано, но персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние - состояние чистого помещения, в котором технологическое оборудование функционирует в требуемом режиме с заданным числом работающего персонала. Требования к оснащенному и эксплуатируемому состоянию должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Чистые зоны при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре типа:

А - локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, зоны наполнения, укупорки; зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, в таких зонах используют однонаправленный (ламинарный) поток воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне однонаправленную скорость 0,36 - 0,54 м/с (рекомендуемое значение). Поддержание однонаправленности воздушного потока должно быть подтверждено при аттестации (испытаниях). В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшей скоростью;

В - зона, непосредственно окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления и наполнения;

С и D - чистые зоны для выполнения менее ответственных стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых помещений и чистых зон

Чистые помещения и чистые зоны следует классифицировать по ГОСТ ИСО 14644-1. Порядок подтверждения класса чистоты при аттестации (испытании) и порядок текущего контроля различны. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждой зоны приведена в таблице.

При аттестации зон А на класс чистоты объем отбираемой пробы воздуха должен быть не менее 1 куб. м для каждой точки отбора проб.

Зоне А соответствует класс чистоты воздуха 4, 8 ИСО, определяемый требованием к концентрации частиц с размерами $\geq$ 5,0 мкм.

Зоне В в оснащенном состоянии соответствует класс 5 ИСО для обоих значений пороговых размеров частиц.

Зоне С (оснащенное и эксплуатируемое состояние) соответствуют классы чистоты 7 ИСО и 8 ИСО соответственно.

Зоне D (оснащенное состояние) соответствует класс чистоты 8 ИСО.

Для целей классификации ГОСТ ИСО 14644-1 устанавливает методику определения минимального числа точек отбора проб и объема пробы в зависимости от предельно допустимой концентрации частиц с наибольшим пороговым размером и методы оценки полученных данных.

ЛЕКЦИЯ 43. МЕДИЦИНСКОЕ СТЕКЛО. СОСТАВ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА. ПРОИЗВОДСТВО АМПУЛ.

Задача современного фармацевтического предприятия — приготовление в оптимальных условиях высококачественных фармацевтических препаратов и доставка, гарантирующая их качество, к потребителю. При производстве стерильной продукции предъявляются высокие требования как к сосудам для инъекционных препаратов, так и к упаковочным средствам.

Инъекционные лекарственные формы выпускаются в сосудах из стекла (ампулы, флаконы), пластмассовых упаковках из полимерных материалов (флаконы, шприц-ампулы, гибкие контейнеры).

Сосуды для инъекционных лекарственных форм подразделяют на две группы:

— одноразовые, содержащие определенное количество препарата, предназначенные для однократной инъекции;

— многодозовые, обеспечивающие возможность многократного отбора из сосуда, содержащего определенное количество препарата, без нарушения стерильности.

К одноразовым сосудам относят шприц-ампулу. Это тубики из полимерных материалов с инъекционной иглой, защищенной Колпачком. Пример многодозовых сосудов — флаконы емкостью 50, 100, 250, 500 мл, изготовленные из стекла или полимерных материалов. Перспективными сосудами для инфузионных растворов считают гибкие контейнеры, изготовленные из поливинилхлорида (ПВХ).

Наиболее распространенной в группе одноразовых сосудов следует назвать ампулу.

Ампулы как вместилища для инъекционных растворов

Ампулы представляют собой стеклянные сосуды различной емкости (1, 2, 3, 5, 10, 20 и 50 мл) и формы, состоящие из расширенной части — корпуса (пульки), куда помещаются лекарственные вещества (в растворе или другом состоянии) и 1 —

2 капилляра («стебли»), служащие для наполнения и опорожнения ампул. Капилляры могут быть ровные или с пережимом.

Пережим на капилляре препятствует попаданию раствора в верхнюю его часть при запайке и улучшает условия вскрытия ампул перед инъекцией. Извещением 0712.1-98 об изменении ТУ У 480945-

5-96 введены новые ампулы с цветным кольцом излома.

На поверхности и в толще стекла ампул не допускаются: продавливаемые и непродавливаемые (шириной более 0,1 мм) капилляры; свиль, ощутимая рукой; стекловидные включения, сопровождаемые внутренними напряжениями; сколы; песочки; инородные включения.

Ампулы должны соответствовать форме и геометрическим размерам, указанным в НТД и комплекте технической документации, утвержденной в установленном порядке.

Отклонение от округлости ампул, определяемое разностью двух взаимно перпендикулярных диаметров, не должно превышать предельных отклонений на диаметр.

Ампулы изготавливают обычно из бесцветного стекла, иногда — из желтого и очень редко из цветного, с плоским доньшком, хотя по технологическим причинам доньшко ампулы должно быть вогнуто вовнутрь. Это обеспечивает устойчивость ампулы и возможность осадить в этой «канавке» образовавшиеся при вскрытии осколки стекла. Дно должно обеспечивать устойчивость пустой ампулы с обрезанным стеблем на горизонтальной плоскости. Допускается вогнутость дна ампул не более 2,0 мм.

В Украине выпускаются ампулы шприцевого и вакуумного наполнения с различной маркировкой.

Ампулы вакуумного наполнения:

ВПО — вакуумного наполнения с пережимом, открытая;

ВО — вакуумного наполнения без пережима, открытая.

Ампулы шприцевого наполнения:

ИП-В — шприцевого наполнения, открытая;

ИП-С — шприцевого наполнения с раструбом, открытая;

С — спаренная;

Г — для глицерина.

Наряду с буквенным обозначением указывается вместимость ампул, марка стекла и номер нормативно-технической документации (стандарта). По качеству и размерам ампулы должны соответствовать требованиям ТУ У 480945-005-96 или ОСТа 64-2-485-85.

Пример обозначения ампулы типа ИП номинальной вместимости 1,0 мл формы В, без цветного кольца излома, из стекла марки УСП-1:

Ампула ИП-1В УСП-1 ТУ У 480945-005-96.

Пример обозначения ампулы типа ИП номинальной вместимости 1,0 мл формы В, с цветным кольцом излома, из стекла марки УСП-1:

Ампула ИП-1В КИ УСП-1 ТУ У 480945-005-96.

Фармацевтические предприятия используют готовые ампулы, изготовленные стекольными заводами, или производят их в стеклодувных отделениях, работающих при ампульном цехе.

Стекло для инъекционных растворов.

Получение, технические требования

Стекло представляет собой твердый раствор, полученный в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и некоторых солей. В состав стекла входят различные оксиды: SiO_2 , Na_2O , CaO , MgO , B_2O_3 , Al_2O_3 и др. Среди видов неорганических стекол (боросиликатные, боратные и др.) большая роль в практике принадлежит стеклам, сплавленным на основе кремнезема — силикатного стекла. Вводя в его состав определенные оксиды, получают стекла с заранее заданными физико-химическими свойствами. Наиболее простой состав имеет стекло, полученное расплавлением кварцевого песка (состоящего из 95—98% кремния диоксида) до образования стекловидной массы, используемой для изготовления так называемой кварцевой посуды, обладающей большой термической и химической стойкостью.

Однако изготовить и запаять ампулу из кварцевого стекла невозможно, ввиду его высокой температуры плавления (1550—1800 °C). Поэтому для понижения температуры плавления в состав стекла добавляют оксиды металлов, введение которых уменьшает его химическую устойчивость. Для повышения химической устойчивости в состав стекла вводят оксиды бора и алюминия. Намного увеличивает термическую устойчивость добавление в состав стекла магния оксида. Регулирование содержания бора, алюминия и магния оксидов повышает ударную прочность и снижает хрупкость стекла. Изменяя состав компонентов и их концентрацию, можно получить стекло с заданными свойствами.

К ампульному стеклу предъявляются следующие требования: бесцветность и прозрачность — для контроля на отсутствие механических включений и возможности обнаружения признаков порчи раствора; легкоплавкость — для осуществления запайки ампул; водостойкость; механическая прочность — для выдерживания нагрузок при обработке ампул в процессе производства, транспортировки и хранения (это требование должно сочетаться с необходимой хрупкостью стекла для легкого вскрытия капилляра ампул); термическая стойкость — способность стекла не разрушаться при резких колебаниях температуры, в частности при стерилизации; химическая стойкость, гарантирующая стабильность всех компонентов препарата.

Химическая стойкость характеризует сопротивляемость стекол разрушающему действию агрессивных сред.

Присутствие катионов щелочных металлов вызывает разрыхление тетраэдрической решетки, понижение вязкости и температуры его плавления. Ионы этих металлов в стекле связаны относительно слабо и поэтому обладают значительной подвижностью. Стекло, будучи сложным сплавом, при длительном контакте с водой или водными растворами (особенно при нагревании) выделяет со своей поверхности отдельные составные части, т. е. подвергается процессу выщелачивания или растворению верхнего слоя стекла.

Выщелачивание — это переход из структуры стекла, преимущественно оксидов щелочных и щелочноземельных металлов, в водный раствор, благодаря своей высокой подвижности по сравнению с высоким зарядом четырехвалентного кремния. При более глубоких процессах выщелачивания ионы щелочных металлов легко перемещаются из внутренних слоев стекла на место ионов, вступивших в реакцию.

Механизм взаимодействия раствора с поверхностью ампул можно представить следующим образом: на поверхности стекла всегда имеется слой, насыщенный ионами щелочных и щелочноземельных металлов. При контакте слабых и нейтральных растворов слой адсорбирует ионы водорода, а в раствор переходят ионы металлов, которые изменяют pH среды. Образуется гелевая пленка кремниевой кислоты, толщина которой постепенно увеличивается, что затрудняет выход ионов металлов из внутренних слоев стекла. В связи с этим процесс выщелачивания, начавшийся быстро, постепенно затухает и прекращается примерно через 8 мес.

При воздействии щелочных растворов пленка не образуется, а происходит растворение поверхностного слоя стекла с разрывом связи Si-O-Si и образованием групп Si-O-Na, в результате чего самый верхний слой стекла полностью переходит в раствор, подвергается гидролизу и приводит к изменению pH раствора.

Важно также учитывать удельную поверхность контакта раствора со стеклом ампулы. Так, в мелкочастичных ампулах она больше, поэтому их химическая стойкость должна быть более высокой.

При этом возможно:

- выпадение свободных оснований алкалоидов из их солей;
- осаждение веществ из коллоидных растворов в результате изменения pH;
- осаждение гидроокисей или окислов металлов из их солей;
- гидролиз сложных эфиров, гликозидов и алкалоидов, имеющих сложноэфирное строение (атропин, скополамин и др.);
- оптическая изомеризация активных веществ с образованием физиологически неактивных изомеров, например, алкалоидов спорыньи;
- окисление веществ, чувствительных к действию кислорода в нейтральной или слабощелочной среде, например, морфина, адреналина и др.

Выщелачивание из стекла ионов кальция может привести к образованию осадков труднорастворимых кальциевых солей, что наблюдается в растворах, содержащих фосфаты (в случае использования буферов) или кислый сульфит, пиросульфит натрия (добавляемые ингибиторы окисления). В последнем случае после окисления ионов сульфита до сульфата образуются кристаллы гипса.

Известны случаи выделения чистого кремнезема в виде кристаллов и чешуек, иногда называемых блестками.

Особенно часто появляются новообразования при ампулировании солей магния, когда в осадок выпадают нерастворимые соли силикатов магния. В связи с этим для водных растворов алкалоидов и других нестойких лекарственных веществ требуются ампулы из нейтрального стекла. Для масляных растворов можно использовать ампулы из щелочного стекла.

Химическую стойкость внутренней поверхности ампул можно повысить, изменив ее поверхностную структуру. При воздействии на стекло водяным паром или двуокисью серы и водяным паром при повышенной температуре на стекле образуется слой сульфата натрия, а ионы натрия в стекле частично заменяются водородными ионами. Обогащенный H-ионами, слой имеет повышенную механическую прочность и затрудняет дальнейшую диффузию ионов щелочных металлов. Однако такие слои имеют небольшую толщину и при длительном хранении препарата в ампуле процесс выделения щелочи может возобновиться.

Наиболее часто применяют способ обработки поверхности ампул силиконами. Характерная особенность силиконов — их химическая нейтральность и физиологическая безвредность.

В фармацевтической промышленности для покрытия стекла используют готовые полимеры в виде растворов или эмульсий. При погружении очищенного стекла в 0,5 — 2% раствор силиконового масла в органическом растворителе или в эмульсию силиконового масла, разбавленную водой в соотношении 1:50—1:10 000, происходит абсорбция молекул масла на поверхности стекла. Для получения прочной пленки сосуды нагревают в течение

3 — 4 ч при температуре 250 °C или полчаса при температуре 300 — 350 °C. Более простой способ — обработка ампул водной эмульсией силикона с последующей сушкой в течение 1 — 2 ч при 240 °C.

Силиконы способны покрывать стекло пленкой толщиной

6-10 7 мм, обработанная поверхность становится гидрофобной, прочность изделия повышается. Наряду с положительными сторонами силиконирования стеклянных изделий, имеются и отрицательные. Силиконовая пленка несколько понижает миграцию щелочи из стекла, но не обеспечивает достаточной защиты стекла от коррозии. С помощью силикона нельзя предотвратить коррозию низкосортного стекла, так как одновременно со стеклом подвергается воздействию среды и тонкая силиконовая пленка. При запайке капилляров возможно разрушение пленки силикона, что может привести к образованию в инъекционном растворе взвеси.

Другие способы устранения процесса выщелачивания:

- использование неводных растворителей;
- раздельное ампулирование лекарственного вещества и растворителя;
- обезвоживание препаратов;
- замещение стекла другими материалами.

Однако силиконизированные и пластмассовые ампулы до сих пор не нашли широкого применения у нас в стране.

Таким образом, перечисленные выше факторы влияют на стабильность инъекционных растворов в ампулах.

Классы и марки ампульного стекла

В зависимости от качественного и количественного состава, а также получаемых свойств в настоящее время различают два класса и несколько марок стекла, используемого в производстве инъекционных лекарственных форм.

К отечественным маркам (сортам) ампульного стекла относятся НС — нейтральное и АБ — безборное стекла. Марку ампульного стекла НС-3 относят к наиболее химически стойким из нейтральных стекол, благодаря большому количеству оксида бора (6%). Это стекло используется для изготовления ампул и флаконов для растворов веществ, подвергающихся гидролизу, окислению и т. д. (например, растворы солей алкалоидов). Нейтральное стекло марки НС-1 содержит большее количество оксида бора и меньшее натрия по сравнению с марками НС-2 и НС-2А и используется для ампулирования лекарственных веществ, менее чувствительных к щелочам (растворы натрия хлорида, магния сульфата, кальция хлорида и др.). Нейтральные стекла марок НС-2 и НС-2А в настоящее время используются для изготовления флаконов для крови и инфузионных препаратов. Безборное ампульное стекло марки АБ-1 называют щелочным и используют для изготовления ампул и флаконов, содержащих устойчивые в масляных растворах вещества, так как в этом случае выщелачивания практически не происходит.

Для сравнения в таблицу включены некоторые другие марки стекол: СНС-1 — светозащитное нейтральное стекло для изготовления ампул с растворами светочувствительных веществ; ХТ и ХТ-1 — термически и химически стойкое стекло, используемое для изготовления шприцев «Рекорд».

С 1996 г. в Украине введена новая марка стекла медицинского. Для изготовления ампул — УСП-1 (ТУ У 480945-002), соответствующего первому классу.

Определение основных показателей ампульного стекла. Качество ампульного стекла оценивают по следующим параметрам:

- водостойкость;
- щелочестойкость;
- остаточные напряжения;
- термическая стойкость;
- химическая стойкость;
- светозащитные свойства (для марки СНС-1).

Для ампул марки УСП-1 введены дополнительные требования:

- сила излома ампул с цветным кольцом;
- радиальное биение стебля ампул.

Основные физико-химические свойства ампульного стекла должны соответствовать требованиям, указанным в ТУ У 480945-005-96.

Водостойкость. Три пробы из 300 г измельченного стекла с массой по 11,0 г обезжиривают этанолом и ацетоном и сушат при температуре 140 °С. Три точные навески по 10,0 г помещают в колбы с 50 мл свежеекипяченной воды дистиллированной с исходным значением рН 5,5. Колбы закрывают и автоклавируют 30 мин при температуре 121 °С (0,10—0,11 мПа). После охлаждения их содержимое титруют

0,02 М раствором кислоты хлористоводородной в присутствии метилового красного до перехода окраски раствора от желтого цвета до оранжевого.

Щелочестойкость. Метод основан на воздействии на образцы стекла площадью 0,10—0,15 дм² смеси равных объемов 0,5 М раствора натрия карбоната и 0,1 М раствора натрия гидрокарбоната при кипячении в течение 3-х ч. Перед испытанием и после воздействия щелочных растворов образцы моют, высушивают при температуре 140 °С до постоянной массы и взвешивают.

Остаточные напряжения. Чем резче охлаждение, тем значительнее температурный перепад внутри стекла, тем больше будут силы растяжения в поверхностных и силы сжатия во внутренних слоях стенок ампул. При быстром нагревании ампул, наоборот, в наружных слоях стенок возникают силы сжатия, а во внутренних — силы растяжения. Сопротивление стекла сжатию во много раз выше сопротивления его растяжению. Поэтому ампулы, как и другие стеклянные изделия, более термостойкие при быстром нагревании, чем при быстром охлаждении.

Напряжения, оставшиеся в стекле после охлаждения, называются остаточными; если напряжения исчезают, то их называют временными. Остаточные напряжения и определяют термическую устойчивость ампулы.

Остаточные напряжения определяют поляризационно-оптическим методом с помощью полярископа-поляриметра ПКС-125, ПКС-250 и ПКС-500. Этот метод основан на разности хода лучей в испытуемом образце, если он имеет остаточное напряжение.

Не допускается остаточное напряжение, содержащее удельную разность хода D_1 более 8 млн-1. Для снятия остаточных напряжений стеклянные изделия подвергают отжигу.

Термическая стойкость. Ампулы должны обладать термической стойкостью, т. е. не разрушаться при резких колебаниях температуры (при стерилизации). Проверку термической стойкости проводят по ГОСТу 1.7733: 50 ампул выдерживают при температуре 18°С 30 мин, затем помещают в сушильный шкаф не менее чем на 15 мин при температуре, указанной в ГОСТе. После этого ампулы погружают в воду с температурой 20±1 °С и выдерживают не менее 1 мин.

Термостойкими должны быть не менее 98% ампул от взятых на проверку. Ампулы должны выдерживать перепад температур:

Химическая стойкость. Для оценки химической стойкости ампульного стекла применяют различные методы определения: с помощью различных кислотно-основных индикаторов (по изменению окраски), с

помощью рН-метра (по сдвигу рН); весовые методы (по количеству выщелочившихся компонентов из взвешенных стеклянных образцов при контактировании с водой) и т. д.

В качестве контрольных образцов обычно используют воду очищенную и различные специальные растворы лекарственных веществ, контактирующие со стеклом ампул при изготовлении инъекционных растворов и их хранении.

Официальный метод определения химической стойкости ампульного стекла — метод определения с помощью рН-метра, принятый ОСТом 64-2-485-85. Ампулы, дважды промытые горячей водой, дважды ополаскивают водой деминерализованной и заполняют водой очищенной, имеющей рН $6,0 \pm 2,0$ и температуру 20 ± 5 °С до номинальной вместимости. Запаянные ампулы стерилизуют в автоклаве при 0,10—0,11 МПа (120 ± 1 °С) в течение 30 мин. Затем ампулы охлаждают до температуры 20 ± 5 °С, проверяют их герметичность и вскрывают капилляры. При помощи рН-метра определяют сдвиг рН воды, извлеченной из ампул, по отношению к рН исходной воды. Установлены нормы изменения значения рН для ампул: стекла УСП-1 — не более 0,8; НС-3 — 0,9; СНС-1 — 1,2; НС-1 — 1,3; АБ-1 — 4,5.

Из других известных методов простотой отличается метод определения химической стойкости ампульного стекла с помощью кислотно-основного индикатора фенолфталеина (предложен Д. И. Поповым и Б. А. Клячкиной). Ампулы заполняют водой для инъекций с добавлением 1 капли 1% раствора фенолфталеина на каждые 2 мл воды, запаивают и стерилизуют при 120 °С в течение 30 мин. Ампулы, в которых вода после стерилизации не окрасилась, относятся к первому классу. Содержимое окрашенных ампул титруют 0,01н раствором кислоты хлористоводородной, по количеству которой определяется химическая стойкость ампульного стекла. Если на титрование до обесцвечивания раствора ее израсходовано менее 0,05 мл — ампулы относятся ко второму классу, более 0,05 мл — ампулы считаются непригодными для хранения инъекционных растворов.

Можно также определить химическую стойкость ампульного стекла по изменению окраски метилового красного. При этом ампулы заполняют кислым раствором метилового красного до необходимого объема, запаивают и стерилизуют в стерилизаторе при 120 °С в течение 30 мин. Если после охлаждения окраска всех ампул не изменилась в желтую, то такие ампулы пригодны для использования.

Светозащитные свойства. Эти свойства испытывают у ампул, изготовленных из нейтрального светозащитного стекла измерением светопропускания в области спектра от 290 до 450 нм (ГОСТ 17651-72).

Из цилиндрической части ампулы вырезают образец, тщательно промывают его, протирают, высушивают и помещают параллельно щели спектрофотометра СФД-2. Определяют максимальный процент светопропускания, который должен составлять при толщине стенки ампулы от 0,4 до 0,5 мм 35%; от 0,5 до 0,6 мм — 30%; от 0,6 до 0,7 мм — 27%; от 0,7 до 0,8 мм — 25% и от 0,8 до 0,9 мм — 20%.

Сила излома ампул с цветным кольцом определяется на установке, схема которой приведена на рис. 19.4, со следующими характеристиками;

- скорость испытания — 10 мм/мин;
- предел измерения силы — 200 Н;
- температура проверяемой ампулы 20 ± 5 °С.

Количество ампул с цветным кольцом излома для определения силы излома должно быть не менее 0,01% от всей партии ампул. Сила излома ампул с цветным кольцом излома должна соответствовать следующим показателям:

Проверяемую ампулу укладывают на проверочную призму, подводят наконечник индикатора к стеблю ампулы, а для ампул типа Г — к коническому концу и вращают ампулу на 360°. Разность наибольшего и наименьшего показаний индикатора не должна превышать значений, указанных ниже:

Изготовление ампул на полуавтоматах

Производство ампул осуществляется из стеклянных трубок (дрота медицинского) и включает следующие основные стадии: изготовление стеклодрота, мойка и сушка дрота, выделка ампул.

Стеклодрот выпускается на стекольных заводах из медицинского стекла. Качество дрота регламентируется следующими показателями: конусность, равенстенность, прямолинейность, отмыаемость загрязнений. Дрот должен быть однородным (без пузырьков воздуха и механических включений), правильной формы в разрезе (круг, а не эллипс) и одинакового диаметра по всей длине.

Изготовление стеклодрота и требования к его качеству. Дрот производится из жидкой стеклянной массы фирмы «Тунгсрам» (Венгрия) путем вытягивания на специальных линиях АТ 2-8-50, установленных на стекловаренных печах. Длина трубок должна составлять 1500 ± 50 мм, наружный диаметр от 8,0 до 27,00 мм, что регулируется изменением количества стекломассы на формовочные устройства, • изменением величины давления воздуха и скорости вытягивания.

Основные требования, предъявляемые к стеклодроту согласно ТУ 64-2-5-76: отсутствие различных включений (изъянов), чистота наружной и внутренней поверхностей, стандартность по размеру; трубки должны быть цилиндрическими и прямолинейными.

Изъяны стеклянных трубок определяются качеством стекло-массы. Стекло, изготавливаемое в промышленных печах, всегда имеет те или иные включения, классифицируемые на три вида: газовые, стекловидные и кристаллические.

Газовые включения характеризуются наличием в стекле различных газов — в виде пузырьков (видимые включения) и растворенные в стекломассе (невидимые включения). Размеры видимых

невооруженным глазом пузырьков колеблются от десятых долей до нескольких миллиметров. Мельчайшие пузырьки называются «мошкой». В пузырьках могут содержаться различные газы или их смеси: O_2 , CO , CO_2 и др. В стекле иногда образуются сильно вытянутые пузырьки, называемые полыми капиллярами. Причинами газовых включений могут быть: неполное удаление газообразных продуктов разложения элементов шихты при ее варке, попадание воздуха в стекломассу и др. Такие компоненты стекломассы, как карбонаты, сульфаты, нитраты вызывают обменные и другие реакции с выделением газов, которые остаются внутри стекломассы.

К мерам предупреждения возникновения пузырьков газа относятся: правильный подбор материалов, использование оптимального количества стеклобоя, соблюдение технологического режима варки стекломассы. Стеклодрот не должен содержать продавливающихся стальной иглой капилляров и пузырей, размер их допускается не более 0,25 мм. Кристаллические включения (камни) — главный изъян стекломассы, понижающие механическую прочность и термическую устойчивость изделия из стекла, ухудшающие его внешний вид. Размер их колеблется в пределах нескольких миллиметров. Под действием высокой температуры они могут расплавляться, образуя стекловидные капли.

По внешнему виду эти включения представляют собой одиночные камни или пучкообразные нити в толще стекломассы. Нити придают стеклу слоистость, образуя свили. Основной причиной образования свилей считают попадание в стекломассу инородных веществ и недостаточную гомогенизацию стекломассы. На стеклянных трубках не допускается попадание шихтных камней размером свыше 2 мм (грубая, ощутимая рукой свиль). Калибровка дрота. Для получения ампул одной партии (серии) необходимо применять трубки одного диаметра и с одинаковой толщиной стенок, чтобы ампулы одной серии имели заданную вместимость. Точность калибровки определяет стандартность ампулы и имеет большое значение для механизации.

Мойка и сушка дрота. Известно несколько способов мойки дрота, самый распространенный из них — камерный способ. Установка для промывки представляет собой две герметически закрывающиеся камеры, загружаемые вертикально стоящими пучками дрота. Камеры заполняются горячей водой или раствором моющего средства, после чего производится подача пара или сжатого воздуха через барботер. Затем жидкость из камеры сливается и дрот промывается душированием обессоленной водой под давлением. Для сушки внутрь камеры подается горячий фильтрованный воздух. Более эффективным считают способ мойки с помощью ультразвука, используемый на ФФ «Здоровье». Установка мойки трубок работает следующим образом. Трубки в горизонтальном положении подаются на транспортные диски, подходят к газовым горелкам для оплавления с одной стороны и погружаются в барабан ванны, заполненной горячей водой очищенной. На дне ванны расположен ряд магнитострикционных генераторов ультразвука. Дополнительно в отверстие трубок из сопел подается струя воды. Таким образом воздействие ультразвука сочетается со струйной мойкой. Вымытые трубки сушат в воздушных сушилках при температуре 270 °C.

Значительно улучшает эффективность мойки контактно-ультразвуковой способ, так как в данном случае к специфическим воздействиям ультразвука (кавитация, давление, ветер) добавляется механическая вибрация трубок с высокой частотой.

Выделка ампул. В европейских странах и в нашей стране ампулы изготавливают на стеклоформирующих автоматах роторного типа при вертикальном положении трубок и непрерывном вращении ротора. Ампула формируется на специальном автомате «Амбег».

Производительность автоматов, формирующих ампулы, колеблется в пределах 2000—5000 ампул в час. Наибольшее применение имеют шестнадцати- и тридцатипиндельные автоматы. Шестнадцатипиндельные автоматы имеют автоматическую систему подачи трубок в рабочую зону, благодаря ему один рабочий может одновременно обслуживать две или три машины.

На отечественных заводах фармацевтической промышленности широко применяются автоматы ИО-8 «Тунгсрам» (Венгрия). Внутри станины — основания автомата, расположен привод непрерывно вращающейся карусели, несущей на себе 16 пар вертикальных верхних и нижних шпинделей (патронов). На верхней плите карусели установлены накопительные барабаны для автоматической загрузки трубками верхних шпинделей, внутри карусели закреплены неподвижные горелки. Карусель охватывает кольцо, совершающее качательное движение вокруг ее оси, на котором расположены направленные внутрь подвижные горелки.

В последнее время для получения безвакуумных ампул в момент отреза ампулы дополнительно нагревают специально установленной горелкой. Расширяющийся при нагреве воздух, заключенный в ампуле, прокалывает стекло в месте отпайки и вакуум в такой ампуле при ее охлаждении не образуется. Существует еще один метод: в момент отпайки ампулы нижний патрон открывается и под действием силы тяжести ампулы в месте отпайки вытягивается очень тонкая капиллярная трубочка, обламываемая при падении ампулы в сборник, благодаря чему вакуум не создается.

Для формирования на ампулах пережима применяют приспособления с профилированными роликами.

Производительность автомата ИО-80 при изготовлении ампул вместимостью 1—10 мл при выработке спаренных ампул — 3500—4000 ампул в час. Конструкция автомата позволяет изготавливать одинарные, двойные ампулы и ампулы сложной конфигурации.

Среди способов изготовления ампул из трубок можно выделить технологию, применяемую на предприятиях Японии. Этот способ заключается в следующем: на специальных машинах горизонтально

расположенная трубка в нескольких участках по длине одновременно разогревается горелками и затем растягивается, образуя участки с пережимами (будущими капиллярами ампул). Затем стеклянную трубку разрезают на отдельные заготовки по средней части пережимов. Каждая заготовка, в свою очередь, разрезается термическим способом на две части с одновременным формованием дна у обеих получающихся при этом ампул.

По описанному технологическому способу с использованием специального оборудования достигается производительность от 2500 штук в час крупнотемных до 3500 штук в час мелкотемных ампул.

На указанных выше автоматах получают герметически запаянные ампулы, у которых тут же обрезается капилляр с помощью специальных приставок. Затем ампулы устанавливаются «капилляром вверх» в металлическую тару и направляются на стадию отжига.

Американской фирмой «Корнинг Гласс» разработан новый метод изготовления ампул, без промежуточного изготовления трубок. Фирмой создана серия высокопроизводительных ленточных («риббок») машин, на которых происходит струйно-выдувной процесс формования стекла, обеспечивающий высокую степень равномерности его распределения по стенкам готовых изделий. Выработка изделий на ленточных машинах требует поддержания температурного режима и регулирования давления с высокой точностью, для чего используется высокоточная измерительная аппаратура. Ленточные машины при диаметре изделий 12,7—43,18 мм могут работать с высокой производительностью — до 9000 штук в час.

Подготовка ампул к наполнению

Данная стадия включает следующие операции: вскрытие капилляров, отжиг ампул, их мойка, сушка и стерилизация. Вскрытие капилляров. В настоящее время на заводах капилляры ампул обрезают в процессе их изготовления на стеклоформирующих автоматах, для чего применяют специальные приспособления (приставки), монтируемые непосредственно на автоматах или рядом с ними.

Как было сказано ранее, в момент вскрытия капилляров ампул происходит засасывание внутрь образующихся при разломе стекла частиц стеклянной пыли и окружающего воздуха с содержащимися в нем механическими частицами, что связано с разрежением внутри ампулы. Для предотвращения данного явления в машинах для резки ампул необходимо обеспечить их предварительный подогрев, подавать в зону резки чистый профильтрованный воздух и установить в месте нанесения риски узел обмыва капилляра ампулы фильтрованной обессоленной водой. Эти мероприятия позволяют снизить загрязнение ампулы и облегчают в дальнейшем процесс их внутренней мойки. Дальнейшее развитие ампульного производства идет по пути создания специального оборудования, автоматических поточных линий ампулирования; в этих условиях целесообразно вскрытие ампул производить непосредственно в линии, так как при этом возможно сохранить практически стерильную среду внутри ампулы, полученную благодаря нагреву стекла до высокой температуры в процессе формования.

Отжиг ампул. Изготовленные на стеклоформирующих автоматах и набранные в кассеты ампулы подвергают отжигу для снятия внутренних напряжений в стекле, образующихся из-за неравномерного распределения массы стекла и неравномерного охлаждения ампул в процессе изготовления. Напряжения, возникающие в стекле, тем больше, чем сильнее при охлаждении перепад температуры между наружным и внутренним слоями стекла. Таким образом, при резком охлаждении напряжения в сжимающемся внешнем слое стекла могут превысить предел прочности, в стекле возникнут трещины, и изделие разрушится.

Вероятность возникновения микротрещин в стекле ампул повышается при тепловой стерилизации.

Процесс отжига состоит из следующих стадий: нагрева до температуры, близкой к размягчению стекла, выдержки при этой температуре и медленного охлаждения. Наиболее опасными для ампул являются напряжения, возникающие на границах резкого перехода тонких и толстых стенок и приводящие к растрескиванию ампул во время их хранения. Для контроля ампул на наличие напряжений в стекле используют прибор — полярископ, на экране которого места, имеющие внутреннее напряжение, окрашены в желто-оранжевый цвет. По интенсивности окраски можно приблизительно судить о величине напряжений в стекле. Ампулы отжигают в специальных печах с газовым или электрическим нагревом.

На ряде заводов ампулы отжигают в специальных печах с электронагревом, устройство которых не имеет принципиальных отличий от вышеописанных печей с газовыми горелками. Отжигаемые в этой печи ампулы нагреваются с помощью электрических нагревателей, расположенных в зонах нагрева и выдержки. Для транспортирования контейнеров с ампулами печь имеет цепной конвейер, под и над которым установлены нагревательные спирали из хромоникелевой проволоки. Внутри печь выложена фасонным огнеупорным кирпичом. На выходе в печь подается воздух, движущийся в направлении, противоположном движению контейнеров с ампулами.

На операции отжига ампул заканчивается первая часть технологического процесса ампульного производства. Последующие операции обработки ампул совершаются во второй его части, а именно — в процессе ампулирования, и выполняются на участках ампульного цеха.

Способы мойки ампул

После отжига ампулы в металлических контейнерах поступают в цех ампулирования на участок набора ампул в кассеты. Этот процесс предшествует мойке ампул. Крупнотемные ампулы в кассеты набираются вручную.

Мойка ампул — одна из самых ответственных стадий ампульного производства. Различают наружную и внутреннюю мойку.

Для наружной мойки ампул применяется полуавтомат типа АП-2М2 Мариупольского завода технологического оборудования. Полуавтомат представляет собой аппарат с крышкой, в который на свободно вращающуюся подставку устанавливается кассета с ампулами. Над кассетой расположено душирующее устройство, с помощью которого на ампулы подается фильтрованная горячая вода. Под воздействием струй воды кассета вращается, чем и достигается равномерная обмывка ампул. Производительность автомата по обработке ампул вместимостью 1—2 мл достигает 30 тыс. ампул в час.

Внутренняя мойка ампул осуществляется вакуумным, ультразвуковым и виброультразвуковым, термическим и шприцевым способами.

Наиболее распространен в отечественной технологии вакуумный способ мойки. Кассету с ампулами помещают в герметично закрытый аппарат так, чтобы капилляры после наполнения аппарата водой были погружены в воду, затем в нем создают и резко сбрасывают вакуум. При создании вакуума воздух, находящийся в ампулах, отсасывается и пузырьками проходит через водный слой. В момент сброса вакуума вода с силой устремляется внутрь ампул, омывая ее внутреннюю поверхность, затем при повторном создании вакуума вода со взвешенными в ней механическими примесями, ранее находившимися на стенках ампул, отсасывается и сливается из аппарата. Цикл повторяется многократно.

Простой вакуумный способ мойки малоэффективен, так как не может обеспечить требуемой чистоты ампул. Для отделения частиц механических включений от стенок ампулы воздействия только одного, даже весьма сильного турбулентного потока воды, недостаточно. Наиболее ответственным моментом в процессе мойки называют скорость удаления воды из ампул со взвешенными в ней частицами. Естественно, чем выше скорость, тем эффективнее мойка.

> По мере отсоса внутри ампулы создается разрежение, процесс эвакуации воды замедляется, и в конце процесса при уравнивании Δ давления скорость удаления воды практически близка к нулю.

Следовательно, самая важная часть процесса протекает неинтенсивно. v_j , Определенное влияние на вынос частиц, взвешенных в моющей среде, оказывает форма ампул. Как показал производственный опыт, эвакуация частиц из ампул с пережимом капилляра протекает хуже, чем из ампул с плавным переходом пеньки в пилляр. В первом случае брак по механическим примесям увеличивается на 10—15%, что объясняется завихрением потока в пережиме, при отсосе ее из ампулы, и, как следствие, удержанием частиц в ампуле.

В связи с изложенным выше, в последнее время процесс вакуумной мойки был значительно усовершенствован — введено ступенчатое вакуумирование, позволившее добиться более полного удаления воды из ампул, интенсифицирован процесс за счет более резкого сброса вакуума, автоматизированы операции управления аппаратом.

Разновидности вакуумного способа мойки: турбовакуумный, вихревой и пароконденсационный.

Турбовакуумный способ характеризуется более эффективной мойкой за счет резкого мгновенного гашения разрежения и ступенчатого вакуумирования. Процесс проводится в турбовакуумном аппарате с автоматическим управлением по заданным параметрам.

Внутри аппарата помещаются кассеты с ампулами капиллярами вниз, закрывается крышка и создается разрежение. Рабочая емкость аппарата заполняется горячей деминерализованной водой так, чтобы капилляры были погружены в нее. Разрежение повышается примерно в 2 раза и внутри ампулы также создается вакуум. Затем быстро открывается воздушный электромагнитный клапан большого диаметра и в аппарат мгновенно поступает профильтрованный стерильный воздух. Это создает резкий перепад давлений и вода устремляется внутрь ампул в виде турбулентного фонтанирующего потока, отделяя от поверхности загрязнения и переводя их во взвешенное состояние. Далее воздушный клапан закрывается, аппарат соединяется с вакуумной линией, разрежение вновь повышается и вода со взвешенными частицами с большой скоростью удаляется из ампул и из рабочей емкости аппарата. Высокая скорость удаления воды препятствует задержке механических частиц на стенках ампул. Затем вакуум вновь приводится к первоначальному состоянию, в рабочую емкость подается чистая вода и цикл мойки повторяется от 4 до 8 раз (в зависимости от степени загрязнения ампул). Брак при применении этого способа высок и составляет 10—20%.

Для повышения эффективности турбовакуумной мойки ампул на Таллинском химико-фармацевтическом заводе (Эстония) разработан вихревой способ. В отличие от турбовакуумной мойки перепад давлений здесь после очередного гидроудара ступенчато возрастает за счет увеличения разрежения в аппарате. Вакуум гасится фильтрованным воздухом через 0,2—0,3 с.

Особенность процесса пароконденсационной мойки ампул — вскипание моющей жидкости в ампуле в момент подачи в холодильник холодной воды при пониженной температуре кипения за счет создавшегося разрежения и последующее интенсивное вытеснение моющей жидкости образовавшимся внутри ампулы паром. При разрежении 0,2—0,3 атм вода вскипает в диапазоне температур 90—95 °С. Поэтому особенно важно обеспечить строгий контроль температурного режима подаваемой в аппарат воды. Заполнение ампул с использованием эффекта гидравлического удара моющей жидкости о стенки и мгновенное вскипание всего объема жидкости обеспечивают интенсивную обработку стенок ампул с отслоением частиц от них, а бурное вытеснение жидкости — вывод в ней механических частиц.

Вибрационный способ мойки ампул. Как указывалось ранее, большую часть механических загрязнений на поверхности ампул составляют частицы стекла. С целью удаления их из растворов авторы

данного метода использовали принцип осаждения взвешенных в жидкости частиц по закону Стокса. Ампулы с водой устанавливают капиллярами вниз на подставку, жестко соединенную с вибратором; при этом концы капилляров погружены в жидкость. Ампулы подвергают вибрации, в результате чего взвешенные в растворе частицы осаждаются в зону капилляров и освобождают ампулы. Во время вибрации ампул на границе концов капилляров с жидкостью возникает «волновой барьер», препятствующий попаданию загрязнений из жидкости в ампулы. При этом объем жидкости в ампулах остается неизменным, что позволяет таким путем освобождать от примесей непосредственно растворы лекарственных веществ в момент вакуумного заполнения ими ампул. Вибраторы применяют с 50—100 Гц и амплитудой до 1 см.

С целью интенсификации процесса очистки ампул широкое применение в различных аппаратах и устройствах нашел ультразвуковой способ обработки. Прохождение ультразвука в жидкости сопровождается чередующимися сжатиями, разрежениями и большими переменными ускорениями. В жидкости образуются разрывы, называемые кавитационными полостями, которые в момент сжатия захлопываются. В это время давление в пузырьках может достигать нескольких тысяч атмосфер. Кавитационные полости образуются за счет присутствия в жидкости мельчайших пузырьков газа и пара или твердых частиц. Пульсирующие кавитационные пузырьки отслаивают частицы загрязнений. Оптимальными параметрами данного процесса считается частота ультразвука — 18—22 кГц и температура моющей воды 30—60 °С.

Преимущество данного способа перед другими, кроме высокой эффективности удаления прочно удерживаемых загрязнений (главным образом, частиц стекла) — возможность отбраковки ампул с микротрещинами, которые под действием ультразвука разрушаются. Положительным называют также бактерицидное действие ультразвуковых колебаний.

В качестве источника ультразвука применяют магнитострикционные генераторы, обычно крепящиеся на крышке или дне вакуум-моечного аппарата.

Мойка ампул ультразвуковым способом. Ампулы в кассетах заполняют горячей обессоленной водой вакуумным способом в аппарате вакуум-моечного полуавтомата, расположив их капилляры над магнитострикционными преобразователями. Расстояние капилляров, погруженных в воду от излучателей — 10 мм. Затем подачей фильтрованного воздуха гасится вакуум, и вода в виде турбулентного потока моет ампулы и заполняет их. В это время на 30 с автоматически включается генератор ультразвука и при озвучивании происходит быстрое и полное удаление воды с загрязнениями из ампулы. В зависимости от загрязненности циклы повторяются несколько раз.

Несмотря на эффективность ультразвукового способа мойки (брак составляет 5—10%), проблема эвакуации жидкости и выноса из полости ампулы взвешенных в ней частиц остается по-прежнему актуальной.

По состоянию развития техники на сегодня наиболее приемлемое техническое решение высококачественной очистки ампул — сочетание ультразвуковой обработки с пароконденсационным или вибрационным способами.

Широко применяемая за рубежом технология шприцевой мойки ампул также не обеспечивает высокого качества их очистки, хотя в нашей стране метод не потерял своего значения, в частности для промывки крупномехных ампул.

Сущность шприцевой мойки заключается в том, что в ампулу, ориентированную капилляром вниз, вводят полую иглу (шприц), через которую под давлением подают воду. Турбулентная струя воды из шприца отмывает внутреннюю поверхность ампулы и удаляется через зазор между шприцем и отверстием капилляра. Очевидно, что интенсивность мойки во многом зависит от скорости циркуляции жидкости внутри ампулы, т. е. от скорости ее поступления и вытеснения. Однако шприцевая игла, введенная в отверстие капилляра, уменьшает его свободное сечение, необходимое для эвакуации воды. Кроме того, большое количество шприцев усложняет конструкцию машин, а также требования к форме и размерам ампул. Производительность данного способа невелика. С целью повышения эффективности его сочетают с ультразвуковым. Для проверки качества мойки при проведении загрузки моечного аппарата в каждую кассету с ампулами в нескольких местах помещают контрольные ампулы со специально нанесенными внутри окрашенными загрязнениями. После мойки эти ампулы должны быть чистыми.

Сушка и стерилизация ампул

После мойки ампулы достаточно быстро, чтобы предотвратить вторичное загрязнение, передаются на сушку или стерилизацию (за исключением тех способов мойки, которые включают в себя эти процессы) в зависимости от условий ампулирования.

Сушка проводится в специальных сушильных шкафах при температуре 120—130 °С 15—20 мин. Если необходима стерилизация, то обе операции объединяются и ампулы выдерживают в суховоздушном стерилизаторе при 180 °С в течение 60 мин. Стерилизатор устанавливается между двумя отделениями так, чтобы загрузка вымытых ампул проводилась в моечном отделении, а выгрузка высушенных или простерилизованных — в отделении наполнения ампул раствором (в помещении первого класса чистоты).

Этот метод сушки и стерилизации имеет ряд недостатков. Во-первых, в воздухе стерилизатора содержится большое количество частиц в виде пыли и окалина, выделяемых нагревательными элементами.

Во-вторых, температура в разных зонах камеры неодинаковая. В-третьих, в стерилизатор постоянно попадает нестерильный воздух.

Для сушки и стерилизации на крупных фармацевтических предприятиях используют туннельные сушилки, в которых кассеты с ампулами перемещаются по транспортеру при нагревании инфракрасными лучами в сушильной части до 170 °С, а в стерилизующей — до 300 °С.

Более эффективно для стерилизации ампул применяют новые виды 'стерилизаторов с ламинарным потоком нагретого стерильного воздуха. В них с помощью вентилятора воздух с небольшим избыточным давлением подается в калорифер, нагревается до температуры стерилизации 180—300 °С, фильтруется и через распределительное устройство поступает в стерилизационную камеру в виде ламинарного потока по всему ее сечению, что создает равномерное температурное поле по всему сечению камеры. Фильтрация через стерилизующие фильтры и небольшой подпор воздуха гарантирует отсутствие механических загрязнений и микрофлоры в зоне стерилизации.

ЛЕКЦИЯ 44 ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

К лекарственным формам для инъекций относятся водные и масляные растворы, суспензии и эмульсии, а также стерильные порошки и таблетки, которые растворяются в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Все эти жидкости вводятся в организм через полую иглу с нарушением целостности кожных и слизистых покровов. Различают две формы такого введения жидкостей в организм: – инъекция (injectio) и вливание (infusio). Различие между ними заключается в том, что первые представляют собой сравнительно небольшие количества жидкости, вводимые с помощью шприца, а вторые – большие количества жидкости (более 100 мл), вводимые с помощью аппарата Боброва или других приспособлений.

В зависимости от места введения различают следующие **виды инъекций и вливаний**:

1. Внутрикожные (0,2-0,5 мл).
2. Подкожные (от 1-2 до 500 мл).
3. Внутримышечные (1-2 мл).
4. Внутривенные (от 1 до 500 мл и более).
5. Внутриаартериальные (1-2 мл).
6. Спинномозговые (1-2 мл) и др.

Инъекционный способ введения имеет ряд **преимуществ**:

1. быстрота действия, вводимых веществ;
2. отсутствие разрушающего действия ферментов ЖКТ и печени на лекарственные вещества;
3. отсутствие действия лекарственных веществ на органы вкуса и обоняния и раздражения ЖКТ;
4. полное всасывание, вводимых лекарственных веществ;
5. возможность локализации действия лекарственных веществ (в случае применения анестетиков);
6. точность дозирования;
7. возможность введения лекарственной формы больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
8. замена крови жидкостями после значительных её потерь;
9. возможность заготовок впрок (в ампулах).

К числу **недостатков** инъекционного способа введения лекарственных веществ следует отнести:

1. болезненность введения, что особенно нежелательно в детской практике и гериатрии;
2. инъекции может производить только медперсонал;
3. возникает серьезная опасность введения инфекции, т. к. лекарственные вещества вводятся помимо защитных барьеров организма;
4. опасность эмболии вследствие попадания твердых частиц или пузырьков воздуха, диаметр которых в ряде случаев превышает диаметр мелких сосудов;
5. введение инфузионных растворов непосредственно в ткани может вызвать сдвиги осмотического давления, pH и т.д.

Требования, предъявляемые к лекарственным формам для инъекций:

1. Стерильность – отсутствие жизнеспособных микроорганизмов и их спор на всех стадиях вегетации.
2. Апиrogenность – отсутствие продуктов жизнедеятельности и распада микроорганизмов.
3. Стабильность – неизменяемость по составу и количеству находящихся в растворе лекарственных веществ в течение установленных сроков хранения.
4. Отсутствие механических включений – розрачность инъекционного раствора (или отсутствие каких-либо взвешенных частиц)

К числу **специальных требований**, предъявляемых к отдельным группам растворов для инъекций, таких как **плазмозамещающие**, относятся:

1. Изотоничность – осмотическое давление раствора должно быть равно осмотическому давлению жидкостей организма: плазмы крови, слезной жидкости, лимфы и др. ($72,82 \times 10^4$ Па).
2. Изогидричность – раствор должен иметь pH, равную pH плазмы крови (pH крови 7,36-7,47).

3. Изотоничность – раствор должен иметь ионный состав минеральных солей (Na^+ , K^+ , Cl^- , HPO_4^{2-} , HCO_3^- и др.), близкий к плазме крови.
4. Вязкость – вязкость раствора должна быть близка к вязкости крови, что регулируется добавлением ВМС.
5. Определенный окислительно-восстановительный потенциал для обеспечения питания клеток за счет добавления глюкозы или этанола.
6. Полностью выводится из организма, не нарушая функции основных органов.
7. Должны быть лишены острой и хронической токсичности, а также антигенных свойств.
8. Не должны понижать свертываемость крови и вызывать агглютинацию эритроцитов.

Обеспечить эти требования должен весь технологический процесс (помещения, технологическое оборудование, упаковка, система подготовки технологического воздуха и транспортные системы ввода сырья и вывода готового продукта, производственный персонал).

Очистка растворов от механических включений

Особые требования к чистоте растворов предъявляются из-за возможности эмболии, местных воспалительных реакций и других патологических изменений в сосудах при попадании в них механических частиц. Механические включения могут быть представлены частицами резины, волокнами целлюлозы, частицами стекла и металла, а также микроорганизмами, грибами и др.

Основными источниками механических примесей (как и микробиологических) являются:

- Исходные продукты: вода, лекарственные и вспомогательные вещества.
- Условия технологического процесса: воздух помещений, оборудование, + персонал.
- Средства упаковки и укупорки: ампулы, стеклянные флаконы, резиновые пробки, моющие средства, которые применяются для их обработки.

Для очистки растворов от механических примесей и микробиологических загрязнений применяют фильтрование.

В зависимости от размера удаляемых частиц(г)различают:

1. Удаление грубых частиц размером более 50 мкм.
2. Удаление тонких частиц – от 50 до 5 мкм.
3. Микрофильтрование – от 5 до 0,02 мкм (можно, удалить все микроорганизмы).
4. Ультрафильтрование – удаление молекул или микрочастиц (пирогенные вещества, коллоидные частицы и ВМС) с размером от 0,1 до 0,001 мкм.
5. Гиперфильтрация (обратный осмос) – удаление молекул с размерами от 0,0001 до 0,001 мкм.

Тонкое фильтрование используют для удаления из растворов механических примесей, микро- и ультрафильтрование – для стерилизации.

В технологии растворов для инъекций применяется тонкое фильтрование (удаление частиц от 50 до 5 мкм). Оно может быть применено как основное или как предшествующее микрофильтрованию (удаление частиц от 5 до 0,02 мкм), при котором могут быть удалены все микроорганизмы и получен стерильный раствор.

Правила GMP (ОСТ 42-510-98) «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» регламентируют размер пор фильтровального материала и их качество.

В технологии инъекционных растворов используются фильтры, работающие под давлением столба жидкости, друк- и нутч-фильтры.

Нутч-фильтры обычной конструкции, применяемые в технологии медицинских растворов и растворов для инъекций, используются только для предварительной очистки (для отделения осадка или адсорбента). Представителем фильтров данной группы является **фильтр-грибок**.

В зависимости от цели подбирают соответствующие фильтрующие материалы. **Все фильтрующие материалы должны отвечать следующим требованиям:**

- Обеспечивать необходимую степень очистки растворов, задерживать очень мелкие частицы и микроорганизмы;
- максимально защищать раствор от контакта с воздухом;
- Обладать высокой механической прочностью, чтобы не загрязнять фильтрат.
- Иметь минимальное гидравлическое сопротивление, не противодействовать гидравлическим ударам и не менять функциональные характеристики;
- Быть биологически безвредными.
- Быть химически стабильными по отношению к лекарственным веществам и растворителю.
- не изменять физико-химических свойств и свойства фильтрата;
- не взаимодействовать с лекарственными, вспомогательными веществами и растворителем;
- Выдерживать термическую стерилизацию.

Классификация фильтрующих материалов: По природе:

- натуральные;
- синтетические.

По механизму фильтрования:

- глубинные;
- мембранные.

Глубинные фильтры - это фильтры, в которых задержание частиц происходит по всей глубине механическим путем в местах пересечения волокон или в результате адсорбции. Глубинные фильтры изготавливают из волокнистого материала или спеченного и спрессованного зернистого материала. К зернистым материалам относятся: уголь активированный, перлит, диатомит, к тканям бельтинг, шелк, марля, ткань ФПП, миткаль, капрон. В ряде стран запрещены для применения фильтры стеклянные и асбестовые, т. к. выделяют трудно обнаруживаемые и вредные волокна. У нас в стране асбестовые фильтры разрешено применять только с дополнительной мембранной фильтрацией. В глубинных фильтрах осаждение частиц происходит по всей глубине (толщине) фильтр в месте пересечения волокон или вследствие адсорбции.

Достоинства глубинных фильтров - возможность использования для тонкой очистки и стерильной фильтрации.

Недостатки:

- Возможность прохождения частиц через фильтры при изменении режима фильтрования.
- Прорастание колоний микроорганизмов в глубине фильтра при длительной эксплуатации.
- Возможность загрязнения фильтрата частицами фильтра.

По этой причине запрещено использование в производстве инъекционных растворов фильтров из асбеста и стекловолокна.

Мембранные фильтры - тонкие, толщиной 100-150 мкм пластины с постоянным размером пор. Работают по принципу сита. *Мембранные фильтры* изготавливаются из полимерных материалов: эфиров целлюлозы, лавсана, полиамида, нейлона и т.д. По способу получения мембраны классифицируют на ядерные, пленочные (из растворов и расплавов полимеров), порошковые и волоконные. Материалы: целлюлоза, тефлон (политетрафторэтилен), поливинилхлорид, акрил, нейлон и другие полимеры. Для этого типа фильтров характерен способ удерживания частиц, его называют механическим или ситовым, гарантирующим удерживание частиц больших размеров по сравнению с размерами пор фильтра.

Ядерные (трековые) - фильтры получают путем облучения полимеров продуктами радиоактивного распада. После облучения их выдерживают в протравливающем растворе до образования сквозных отверстий в местах прохождения радиоактивных частиц. Главные отличительные свойства ядерных мембран - малая толщина и высокая однородность пор по размерам.

Достоинства мембранных фильтров:

- Задерживают все частицы крупнее своих пор.
- Не загрязняют фильтрат волокнами.
- Не поглощают фильтруемую жидкость.
- Могут подвергаться проверке на целостность методом «точки пузырька», который основан на определении минимального давления, необходимого для продавливания пузырька воздуха через поры мембраны.
- Не требуют промывания и выщелачивания.

Недостатки мембранных фильтров:

- Большая склонность к забиванию по сравнению с глубинными фильтрами, поэтому обычно проводят префильтрацию.
- Большая чувствительность к тепловому воздействию (мембраны обычно используют при температуре не выше 130 °C).
- Более низкая пропускная способность, и отсюда, меньшая производительность процесса фильтрования.

Примеры мембранных фильтров: «Миллипор» (США), «Владипор» и «Трепор» (Россия).

Фильтрование растворов с использованием фильтрующих материалов проводят в установках, работающих при повышенном или пониженном давлении.

Растворы для инъекций обязательно контролируются на отсутствие механических включений. Контроль может быть визуальный или инструментальный.

Стерилизации фильтрованием

Стерилизация фильтрованием является единственно приемлемым способом, если лекарственное вещество в растворе подвергается химической деструкции при термической стерилизации. Применяют как мембранные фильтры, с максимальным размером пор не превышающим 0,3 мкм, так и глубинные фильтры. *Мембранные фильтры* характеризуются ситовым механизмом задерживания и постоянным размером пор. При эксплуатации *глубинные фильтры* характеризуются более сложным механизмом задерживания (ситовым, адсорбционным, инерционным) и в большинстве случаев непостоянным размером пор.

При стерилизации фильтрованием перед стерилизующим фильтром помещают один или несколько префильтров, поры которых или больше, или равны им.

Глубинные фильтры и префильтры, *содержащие асбестовые и стеклянные волокна*, как правило, не должны применяться для стерилизации лекарств, вводимых парентерально. В случае их использования после них должен быть установлен стерилизующий мембранный фильтр.

Использование стерилизации фильтрованием имеет смысл только в том случае, если сам процесс и розлив раствора во флаконы осуществляется строго в асептических условиях с использованием оборудования с ламинарным потоком стерильного воздуха.

Стерильность - это отсутствие в объекте вегетативных и споровых форм микроорганизмов. Наличие микроорганизмов несет в себе опасность инфицирования больных и разрушения лекарственного средства. Стерильность достигается соблюдением следующих условий при изготовлении инъекционных растворов:

- асептические условия изготовления;
- использование лекарственных веществ и растворителей повышенной степени чистоты;
- стерилизация растворов.

В ГФ XI издания, вып. 2 стр. 19 имеется статья «Стерилизация». **Стерилизация** - это процесс умерщвления в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития.

Объекты стерилизации:

Воздух помещений, вспомогательный материал, посуда, упаковочные средства, растворители, лекарственные вещества (не все), конечный продукт.

Методы стерилизации:

- Термические - паровой и воздушный.
- Химические - газовый и стерилизация растворами.
- Стерилизация фильтрованием.
- Радиационный метод.

В условиях промышленного производства и в аптеках чаще всего используют термические методы, а именно стерилизацию **насыщенным паром под давлением**. Метод основан на способности водяного пара вызывать набухание и коагуляцию клеточного белка, что приводит к гибели вегетативных и споровых форм микроорганизмов. Стерилизацию проводят в двух режимах:

- При избыточном давлении 0,11 мПа и $t = 120^\circ\text{C}$.
- При избыточном давлении 0,2 мПа и $t = 132^\circ\text{C}$.

Воду и растворы стерилизуют в первом режиме, время стерилизации от 8 до 15 минут в зависимости от объема, масла-стерилизуют 2 часа.

Паром под давлением в том и другом режиме стерилизуют изделия из стекла, фарфора, металла, вспомогательные материалы.

Воздушный метод стерилизации заключается в использовании горячего воздуха ($t = 160^\circ\text{C}$, 180°C , 200°C), который обеспечивает пирогенетическое разложение белка и гибель микроорганизмов. Применяются воздушные стерилизаторы разных марок. Метод рекомендуется для стерилизации термостабильных порошков (NaCl, ZnO, тальк, белая глина) и масел, а также изделий из стекла, металла, силиконовой резины, фарфора, установок для стерилизующего фильтрования. Водные растворы этим методом не стерилизуют, так как:

- Не обеспечивается быстрый нагрев до нужной температуры.
- При высоких температурах разлагаются лекарственные вещества.
- Возможен разрыв флаконов.

Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляют с помощью:

- контрольно-измерительных приборов;
- химических тестов;
- биологических тестов.

Химический тест - это вещества, изменяющие свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации (например, на изменения температуры реагируют бензойная кислота, сахароза и др.)

Биологический тест - это объект из установленного материала, обсемененный тест-микроорганизмами, которые должны погибнуть при определенных условиях стерилизации.

Химические методы стерилизации

Основаны на избирательной чувствительности микроорганизмов к различным химическим веществам. Химическая стерилизация делится на газовую и стерилизацию растворами.

Газовая стерилизация осуществляется оксидом этилена или его смесью с бромистым метилом, диоксидом углерода и другими газами. В газовых стерилизаторах стерилизуемые объекты упаковывают в емкости из полиэтилена или пергамента. Простерилизованные объекты обязательно подвергают дегазации из-за токсичности оксида этилена и бромистого метила.

Стерилизация растворами осуществляется с помощью пероксида водорода и надкислот (дез-оксон-1). Химические методы стерилизации рекомендуются для изделий из резины, полимерных материалов, стекла и металла.

Радиационный метод стерилизации

Основан на бактерицидном действии ионизирующего излучения, действующего на ядро клетки. Источниками излучения могут служить изотопы ^{60}Co и ^{137}Cs . ГФ XI издания рекомендует этот метод для изделий из пластмасс, изделий одноразового использования в упаковке, перевязочных материалов и некоторых лекарственных средств.

Преимущества метода:

- Высокая эффективность.
- Возможность автоматизации процесса.
- Возможность обработки продукции в транспортной упаковке.

Недостатки метода:

- Возможность разложения лекарственных средств.

Апирогенность достигается максимальным использованием асептики, а также применение апи-рогенной воды для инъекций и алирогенных лекарственных веществ.

Освобождение воды от пирогенных веществ основано на нелетучести их с водяным паром и ис-ключении заброса жидкой фазы в дистиллят. Депирогенизация лекарственных веществ проводится разными методами в зависимости от их свойств, например длительным нагреванием термоста-бильных веществ при высокой температуре (180-250 °С), адсорбцией или ультрафильтрацией в раство-рах. Обязательна проверка тест-дозы на пирогенность для глюкозы, желатина, бензилпенициллина ка-лиевой соли.

Методы определения апирогенности. В ГФ XI (вып. 2, стр.183) есть статья «Испытание на пиро-генность», согласно которой испытание проводятся **биологическим методом** на кроликах путем вве-дения им в ушную вену исследуемого раствора. Контрольным показателем является повышение тем-пературы тела кролика, которое должно укладываться в определенные пределы.

Этот метод имеет существенные недостатки:

- Необходимость содержать большое количество кроликов в строго регламентированных условиях.
- Значительные колебания индивидуальной чувствительности кроликов к пирогенам.
- Более сильное восприятие пирогенной реакции человеком по сравнению с кроликом.
- Высокая стоимость анализа.

В связи с этим предпочтение отдается более доступным методам, в частности ЛАЛ-тесту, кото-рый считается адекватным фармакопейному методу.

В основе ЛАЛ-теста лежит процесс физико-химического взаимодействия эндотоксинов с лизатом клеток (амебоцитов) крови некоторых видов крабов, в результате которого происходит образование геля. Гель обнаруживается по увеличению вязкости смеси. Поскольку первые исследования проводились на крабах *Limulus polyphemus*, то реактив, приготовленный из их крови, был назван лизат амебоцитов лимулюс (сокращенно ЛАЛ-реактив), а метод ЛАЛ-тест.

Инфузионные лекарственные средства.

ИЛС – стерильные инъекционные растворы или эмульсии, вводимые в организм человека и животного в объемах 100 мл и более.

Растворы, близкие по осмотическому давлению, ионному составу, вязкости и значению рН к кровя-ной плазме, способные поддерживать жизнедеятельность клеток и органов и не вызывающие суще-ственных сдвигов физиологического равновесия в организме

В основе инфузионной терапии лежит длительное парентеральное введение в организм значительных объемов жидкости, содержащей метаболически активные компоненты.

Показания к применению ИТ

- поддержание нормального объема и состава внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови
- нормализация электролитного баланса организма
- коррекция сдвигов кислотно-щелочного состояния
- нормализация гомеостатических и реологических свойств крови
- поддержание нормальной макро- и микроциркуляции
- профилактика и лечение нарушений функций сердца, легких, печени, почек, эндокринных же-лез
- обеспечение адекватного метаболизма, т.е. возмещение энергетических затрат организма и коррекции белкового, жирового и углеводного обмена.

Преимущества ИЛС

- быстрота действия и полная биологическая доступность
- отсутствие влияния ЖКТ и печени
- введение больным, находящимся в бессознательном состоянии
- стабильность и возможность заготовки на длительный срок
- индивидуальный подбор инфузионных растворов на основании их состава, физико-химических свойств, фармакодинамики и фармакокинетики.

Недостатки

- возможное инфицирование и эмболии.
- Частое возникновение антигенных, аллергических и пирогенных реакций организма
- Инфузионную терапию может проводить только квалифицированный персонал

Требование к ИЛС

- Высокая чистота
- Апирогенность
- Отсутствие механических включений
- Стабильность
- Стерильность
- Изотоничность
- Изионичность
- Изогидричность
- Реактогенность
- Определенная ионная сила
- Изовязкость

Классификации.

1. По виду лекарственной формы
 - растворы для внутривенных инфузий;
 - эмульсии;
 - концентраты для внутривенных инфузий;
 - порошки и лиофилизированные лекарственные формы для внутривенных инфузий;
 - инфузионные лекарственные препараты, приготовленные методом замораживания
2. По функциональному назначению
 - Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия - Осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании: солевые растворы и осмодиуретики (раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор Рингера- Локка, дисоль, хлосоль, квартасоль).
 - Гемодинамические (противошоковые). Предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции (полиглюкин, реополиглюкин, рондекс,)
 - Дезинтоксикационные. Способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии (гемодез, полидес).
 - Препараты для парентерального питания. Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям (гидролизин, полиамин, аминокровин, фибриносол).
 - Кровезаменители с функцией переноса кислорода. Восстанавливают дыхательную функцию крови.
 - Комплексные (полифункциональные) растворы. Обладают широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько вышеперечисленных групп (реоглюман).
3. По составу и особенностям применения
 - а. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные

- Препараты для коррекции объема, состава и функций циркулирующей крови:

препараты естественного происхождения – препараты крови (цельная кровь, нативная, сухая, замороженная плазма, альбумин); компоненты крови (эритроцитарная и тромбоцитарная масса, лейкоцитарный концентрат, иммунологически активные, гемостатические препараты)

синтетические коллоиды (высоко-, средне- и низкомолекулярные), обладающие способностью удерживать воду

- Препараты для поддержания и восстановления объема и состава внутри- и внеклеточной жидкости: растворы глюкозы (изотонические и гипертонические) растворы солей (изотонические и гипертонические)

б. Субстратсодержащие препараты, применяемые для парентерального питания:

- препараты – источники аминокислот
- препараты – источники жирных кислот
- препараты – источники углеводов

Растворители для ИЛС

1. водные растворители - вода для инъекций, изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5%.

2. неводные растворители – жирные растительные масла или другие органические растворители

Требования к растворителям для ИЛС

1. фармакологическая безвредность (ограниченная острая токсичность, ограниченная хроническая токсичность, отсутствие раздражающего действия)
2. отсутствие эффекта повышения токсичности при адекватном терапевтическом действии раствора и лекарственного вещества

3. химическая совместимость

4. технологичность (высокая растворяющая способность, возможность стерилизации, низкая вязкость, отсутствие взаимодействия с технологическим оборудованием, неогнеопасность)

Особенности технологии ИЛС

1. Подготовка воды и её получение

2. Подготовка первичной упаковки (тары)

При производстве инфузионных растворов важную роль играет соответствующий выбор упаковки. Сегодня обычно рассматривается три типа упаковки:

1. Пластиковый пакет с патрубками для наполнения и забора готового раствора.

Технология изготовления растворов заключается в следующем: как правило, берется готовая пленка, затем в едином технологическом цикле производится изготовление пакета, свариваются все необходимые патрубки. После этого происходит наполнение пакета субстанцией, его герметизация и финишная стерилизация.

2. Пластиковый пакет с навариваемой на горловину специальной конструкцией пробка-колпачок. Внутри него размещена резиновая прокладка, через которую производится забор препарата.

Технология производства практически очень близка к той, что представлена выше. Вначале производится изготовление (выдув) флакона, затем наполнение флакона субстанцией, затем герметизация путем приваривания к горловине узла пробки-колпачка, который поставляется стерильным в сборе.

3. Стекланный флакон с резиновой пробкой и металлическим колпачком.

Технология производства в этом случае заключается в предварительной очистке и стерилизации всех элементов упаковки, наполнении и герметизации флакона в чистой зоне с последующей стерилизацией.

Подготовка включает ряд операций:

1. растаривание

2. просмотр и отбраковка

3. набор кассеты

4. Мойка и сушка

5. стерилизация

Растаривание проводят с помощью полуавтомата, который их подает на просмотр для отбраковки

Отбраковку проводят по внешним показателям до мойки и после мойки

Мойка бутылок состоит из замачивания, мойки внутренней и внешней поверхности, ополаскивания фильтрованной водой и далее передаются на стерилизацию. Используют шприцевой способ мойки и ультразвуковой. В промышленном производстве мойка осуществляется на типовом оборудовании - млечных машинах.

На этапе стерилизации используются сушильно-стерилизационные установки туннельного типа, где бутылки проходят три зоны: нагрев до температуры стерилизации, выдержки при этой температуре и охлаждение. Температура стерилизации поддерживается в пределах $315 \pm 35^\circ\text{C}$ от 5 до 30 минут.

Подготовка укупорочных средств

Используются резиновые пробки под обкатку металлическими колпачками.

Операции обработки пробок:

Отмывка от резиновой крошки и других механических загрязнений,

Мойка в растворе моющего средства

Кипячение в растворе едкого натра, соды кальцинированной

Кипячение в растворе кислоты соляной.

После каждой операции проводят ополаскивание проточной водой

Стерилизацию пробок проводят в автоклавах с последующей сушкой стерильным воздухом.

Обработка колпачков:

Мойка в растворе моющего средства, ополаскивание проточной водой, кипячение колпачков и снова ополаскивание. Далее стерилизация.

После подготовки материалы первичной упаковки подвергаются испытанию на микробиологическую чистоту

3. Приготовление инфузионного раствора

Стадии:

1. подготовка производства

2. приготовление и фильтрация раствора

3. наполнение и укупорка первичной упаковки

4. стерилизация продукции в первичной упаковке

5. упаковка, маркировка

6. переработки используемых материалов

Изотоничность.

Все инфузионные растворы должны быть изотоническими, т.е. их осмотическое давление должно быть равно осмотическому давлению плазмы крови 7,4 атм.

Растворы с меньшим осмотическим давлением называются гипотоническими, а с большим – гипертоническими. При их введении в организм возникает болевая реакция, а при введении в больших количествах в организм возникает нарушение гомеостаза. В результате могут возникнуть Гемолиз – разрыв клеточной оболочки эритроцитов при большой разнице в осмотических давлениях. При введении жидкость проникает внутрь эритроцитов, и они начинают разбухать. Плазмолиз – потеря эритроцитами формы. При введении вода из эритроцитов направляется в плазму до выравнивания осмотического давления. Эритроциты сморщиваются. Изотоничность вводимых в организм растворов достигается прибавлением определенных количеств натрия хлорида, глюкозы, натрия сульфата и др.

Методы расчета изотоничности.

А. криоскопический

Он основан на том, что изотонические растворы должны иметь пониженную температуру замерзания, равную депрессии сыворотки крови. Для расчетов необходимо знать константы депрессии растворов лекарственных веществ. требуемую концентрацию изотонического раствора находят по формуле :

$$x = \frac{0,52}{\Delta t} \%$$

0,52 – депрессия сыворотки, крови °С

Δt - депрессия 1% раствора °С

Общая формула для расчетов

$$m1 = \frac{0,52 \times V \times 100}{\Delta t}$$

Где $m1$ – количество, вещества, необходимое для достижения изотоничности,

V – объем, мл

Б. В спец таблицах приводятся изотонические эвиваленты по натрия хлориду - это количество натрия хлорида, создающее в тех же условиях осмотическое давление, одинаковое с осмотическим давлением 1г данного лекарственного вещества

В. расчет по закону Вант – Гоффа. Применяют уравнение Менделеева - Клайперона.

ЛЕКЦИЯ 46 СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ. ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.

Эмульсии для внутривенных инфузий.

Это высокодисперсные гетерогенные системы, представляющие собой однородную по внешнему виду лекарственную форму, состоящую из взаимно нерастворимых тонкодиспергированных жидкостей, предназначенных для парентерального применения.

Положительные качества эмульсий для внутривенных инфузий:

- возможность солюбилизации лекарственных веществ с низкой растворимостью в воде;
- возможность получения стабильных препаратов из соединений, подверженных гидролизу в водной среде;
- возможность уменьшения раздражающего или токсического действия внутривенно вводимых лекарственных веществ;
- возможность получения лекарственных форм пролонгированного действия;
- возможность доставки лекарственных веществ непосредственно к органам-мишеням.

Основное назначение внутривенных инфузий – парентеральное питания, они являются источниками жирных кислот.

Требования :

- не должны иметь признаков расслоения;
- не должны содержать антимикробных консервантов

- Концентрация – 10-20%, т. к. именно при этих значениях наблюдается максимальная утилизация жира.
- Устойчивость, т.е. они должны сохранять свою первоначальную дисперсность при воздействии таких факторов, как: автоклавирувание, взбалтывание, изменение температуры от 0 до +40 °С, смешивание с сывороткой крови.

Используемые ингредиенты:

- жиры животного происхождения;
- растительные масла (соевое, хлопковое, подсолнечное, кунжутное);
- фосфолипиды, выделенные из яичного желтка и мозга крупного рогатого скота (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, сфингомиелин), которые используются как эмульгаторы. Могут быть введены и другие эмульгаторы - неионные ПАВ, производные холевой кислоты. В качестве стабилизаторов могут быть введены холестерин, лецитин, альбумин, декстран, желатин
- Дисперсионной средой жировых эмульсий являются водные растворы глицерина или сорбита.

Размер частиц

- не более 0,8-1 мкм;
- достигается с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования.

Особенности технологии

- стерилизуют ультрафильтрацией или через мембранные фильтры;

Медицинской промышленностью зарубежных стран выпускаются и широко используются в лечебной практике такие препараты жировых эмульсий для парентерального питания, как, «Интралипид» (Швеция), «Липофундин» (ФРГ, Финляндия)» «Венолипид» (Япония), «Липозин» (США) и др. Отечественная фармацевтическая практика выпускает препарат «Липидин», представляющий собой 20% эмульсию подсолнечного масла, стабилизированную (1% растительным фосфатидилхолином.)

В настоящее время общепринятое соотношение эмульгатора и жира 1:10 и 1,5:10. В качестве *дисперсионной среды* широко используют 4-5% растворы глюкозы, 5% раствор ксилита, 5% раствор сорбита, 2,5% раствор глицерин. Глицерин вводят в дисперсионную среду также с целью *повышения её вязкости*, а, следовательно, и стабильности. А также с целью *изотонирования* эмульсии. Однако количество вводимого в организм человека глицерина в течение суток не должно превышать 4 мл/кг веса, и это следует учитывать при изготовлении эмульсии. Доза глицерина 5 мл/кг веса приводит к интоксикации организма. В качестве *антиоксидантов* применяют: токоферолы и метионин.

Энергетическая ценность одного флакона у всех жировых эмульсий составляет 1000 ккал.

Способы изготовления эмульсий:

1. *Гомогенизирование под высоким давлением.* Процессу гомогенизирования обычно предшествует предварительное, производимое при помощи электрической мешалки, грубое дробление жира в присутствии эмульгатора в дисперсионной среде. Качество эмульсии зависит при этом от 4-х основных факторов: эмульгатора, температуры, давления и продолжительности процесса.

2. *Механическое гомогенизирование с последующим использованием ультразвука.* До озвучивания проводят механическую гомогенизацию, а затем в течение 80-120 минут воздействуют ультразвуком с частотой колебаний 300 кГц. Следует учесть, что УЗ-способ совмещает в себе как диспергирующее, так и стерилизующее воздействие.

Хранят эмульсии при + 4 °С, т. к. при этой температуре отмечены наименьшие изменения её физико-химических показателей. Назначаются больным, долгое время находящимся в бессознательном состоянии для поддержания жизнедеятельности организма, внутривенно, капельно

Характеристика наиболее распространенных эмульсий

- *Липомил* (США) – 15% эмульсия хлопкового масла в 4% растворе глюкозы. Эмульгаторы: соевые фосфатиды и полиэтиленпропиленгликоль
- *Липифизан* (Франция) – 15% эмульсия хлопкового масла в 5% растворе сорбита. Эмульгаторы: соевые лецитины.
- *Липофундин* (Германия) – 10-20% эмульсия соевого масла в 5% растворе ксилита. Эмульгаторы: соевые фосфатиды.
- *Интралипид* (Швеция) – 10-20% эмульсия соевого масла в 2,5% растворе глицерина. Эмульгаторы: фосфатиды яичного, желтка

Обязательными для заключения о пригодности для клинического применения препаратов жировых эмульсий для парентерального питания следует считать следующие исследования:

- Визуальное исследование препарата;
- проверка стабильности эмульсии методом центрифугирования;
- измерение диаметра микрочастиц масла в эмульсии под иммерсионным микроскопом;
- определение pH эмульсии;
- контроль стерильности;

- испытания на общую токсичность;
- испытания на пирогенность.

Белковые препараты для парентерального питания

Белковые препараты представляют собой растворы аминокислот. Их применение позволяет восполнить азотистые потери, но практически мало влияет на общий энергетический баланс организма.

Применяют их при

1. Полное исключение питания больного.
2. Ограниченное или недостаточное энтеральное питание больного.
3. Гнойнохирургические заболевания.
4. Термические поражения.
5. Гипопротеинемии различного происхождения.

Растворы аминокислот требуют стабилизации, так как при хранении образуются продукты разложения, внешним проявлением чего является изменение окраски – пожелтение. В качестве стабилизаторов в их состав вводят антиоксиданты - кислые сульфиты (бисульфиты) натрия или калия, тиомочевину, пирофосфорную и/или итаконную кислоты.

В качестве солюбилизаторов в их состав вводят сорбит и ксилит.

Раствор гидролизина

прозрачная жидкость коричневого цвета со своеобразным запахом. pH 6,4 - 7,4 количество общего азота 0,7 -0,8%, глюкозы 1,6 – 2,2%

Раствор не анафилактикогенен, не токсичен (введение мышам 0.5 мл гидролизина внутривенно не вызывает токсических проявлений), не пироген (при введении кроликам гидролизина в дозе 10 мл на 1 кг веса тела температура повышается не более чем на 0,6°, стерилен.

Метод получения. Гидролизин готовят путем кислотного гидролиза фибринных сгустков цельной крови крупного рогатого скота. Гидролиз ведут соляной кислотой при нагревании.

Деминерализация осуществляется ионообменной смолой — анионитом.

Раствор стерилизуют в автоклаве под давлением 1,2 атм. в течение 40 минут.

форма выпуска - герметически укупоренные флаконы по 450 мл. хранение при температуре от 4 до 20 С. срок годности 5 лет.

Гидролизат казеина

продукт, получаемый путем кислотного гидролиза белка молока - казеина

Препарат представляет собой прозрачную жидкость желто-коричневого цвета со специфическим запахом. Амино-азот составляет 35—45% от общего азота. pH раствора, равен 5,7—6,7.

Препарат стерилен, лишен первичной токсичности и пирогенности . В связи с тем что в гидролизате казеина не содержится белка и высокомолекулярных полипептидов, он не обладает анафилактикогенными свойствами и может вводиться с любыми интервалами, не вызывая сенсibilизации организма.

Препарат готовят из технического казеина, отмытого от молочного сахара. Казеин гидролизуют с помощью серной кислоты при нагревании. Нейтрализация осуществляется ионнообменной смолой . Тщательно отфильтрованный гидролизат прогревают, в него добавляют соли (натрий -, магний - , калий, кальций хлориды) и полученный раствор через свечи разливают во флаконы по 400 мл, после чего подвергают дробной стерилизации.

Условия и сроки хранения. Препарат хранится при температуре от -10 до 23°. Срок годности 5 лет. В процессе хранения или транспортировки допускается попеременное замораживание и оттаивание, что не отражается на химических и биологических свойствах гидролизата.

Аминопептид

Аминопептид представляет собой раствор аминокислот -и низших пептидов, получаемых путем ферментативного гидролитического расщепления белков цельной крови крупного рогатого скота, фибринных сгустков или сухого альбумина Аминопептид содержит полный набор аминокислот, в том числе незаменимые аминокислоты и низшие пептиды.

Раствор соломенно-желтого, желтого или коричневого цвета, прозрачен, без осадка, pH 5,7—6,7. Удельный вес жидкости 1,012—1,017. В 100 мл раствора -содержится 0,6 — 0,9 г общего азота, аминный азот составляет не менее 50% от общего.

Аминопептид стерилен, не токсичен ,не пирогенен

Белки крови подвергаются ферментативному гидролизу.

Форма выпуска. Аминопептид разливают во флаконы по 450 мл

Условия и сроки хранения. Препарат хранится при температуре от 1 - до 20 : срок хранения 3 года, после чего он подлежит проверке. В случае соответствия всем требованиям технических условий срок годности продлевают еще на 6 месяцев,

При длительном хранении может появиться хлопьевидный осадок, растворяющийся при подогревании препарата в воде до 85—100°.

Аминокривин

Общая характеристика. Аминокривин — раствор, содержащий расщепленный белок сгустков крови, эритроцитной массы, остающейся после заготовки плазмы, из цельной человеческой крови, не использованной для переливания.

Аминокривин содержит свободные аминокислоты и простейшие пептиды, к раствору добавляют 5% раствор глюкозы.

Раствор коричневого цвета, прозрачный, со специфическим запахом, pH 6,4—7,4. Возможно появление небольшого осадка, легко расходящегося при взбалтывании. Содержание общего азота 0,6-0,9 г в 100 мл, аминный азот должен составлять не менее 40% от общего азота. Препарат не должен содержать белка. Аминокривин стерилен, не токсичен (тест-доза: 0,5 мл вводят внутривенно мышам), не пирогенен (тест-доза: 10 мл на 1 кг веса тела кроликов).

Метод получения. Раствор готовят путем гидролиза соляной кислотой при 100°, деминерализацию осуществляют с помощью ионообменной смолы—анионита. Кроме того, аминокривин готовят из плацентарной крови путем гидролиза соляной кислотой под давлением 0,6—0,7 атм. Аминокривин стерилизуют в автоклаве при 105° в течение 30 минут.

форма выпуска. флаконы по 250, 450, 500 мл

Условия и сроки хранения. Препарат хранится при температуре от 4 и не выше 20°. Срок хранения 3 года.

фибриносол

получают путем неполного гидролиза фибрина крови крупного рогатого скота и свиней. содержит аминокислоты и отдельные пептиды.

прозрачная жидкость светло-коричневого цвета со специфическим запахом.

pH 6,4 – 7,4. общий азот 0,6 – 0,8%. хранение в защищенном от света месте при температуре от 4 до 20 С

Концентраты для внутривенных инфузий

Это стерильные растворы, предназначенные для инфузий после разведения их жидкостью, непосредственно перед применением. В качестве разбавителей при их использовании применяют солевые растворы, 5 – 10% растворы глюкозы, белковые растворы.

Порошки для инфузий.

Порошки для внутривенных инфузий представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. При встряхивании их с указанным объемом стерильной жидкости они быстро переходят в прозрачный раствор.

Лиофилизированные лекарственные формы для инфузий и инъекций.

Сушку замораживанием можно проводить в готовой упаковке (флаконе, ампуле и др.). При разбавлении лиофилизатов водой для инъекций получают инфузионные растворы

Многие лекарственные препараты (антибиотики, ферменты, гормоны, противоопухолевые препараты) чувствительны к повышенной температуре, поэтому для их обезвоживания используют *сублимационную сушку*, суть которой заключается в следующем: влага непосредственно из твердой фазы (льда) переходит в газообразное состояние (пар), минуя жидкое состояние. Стерильный водный раствор лекарственного вещества замораживают в стерильном контейнере. Далее появившийся лед удаляют в асептических условиях методом сублимации при глубоком вакууме и вакуумной сушкой и температуре не выше 40 °С.

Лиофильные порошки делятся на две группы:

- 1) Для инъекций (бензилпенициллин, ампициллин, лидаза, урокиназа и др.).
- 2) Для инфузионных вливаний (сухая плазма, стрептокиназа и др.).

Порошки для инъекций выпускаются в пенициллинках, закупоренных резиновыми пробками, закатанных металлическими колпачками. Растворитель может прилагаться к флакону с порошком или приобретаться отдельно. Такие растворы готовятся непосредственно у постели больного.

Порошки для инфузионных вливаний выпускают во флаконах с отлитой одновременно градуированной шкалой на стенке флакона, позволяющей следить за объемом вливаемой жидкости. Флаконы закупорены резиновыми пробками и закатаны металлическими колпачками. Порошок растворяют непосредственно перед использованием путем прокола пробки с помощью системы для растворения разового использования СР-1 и введения необходимого количества растворителя. Система СР-1 имеет следующие основные узлы: две пластич-

ные трубки длиной 250 мм, две металлические иглы диаметром 2,6 мм с полиэтиленовыми канюлями и четыре полиэтиленовых защитных колпачка. После прокола пробки флакона иглой флакон опрокидывается и устанавливается в держателе или его держат на весу.

Инфузионные растворы приготовленные методом замораживания.

В настоящее время развивается производство замороженных инфузионных растворов, которые выпускаются в полимерных контейнерах объемом 50 и 100 мл. при условии их хранения при температуре не выше - 20°C, обеспечивается сохранение их стабильности в течение 6 месяцев. После размораживания растворы подлежат немедленному применению или же могут храниться не более 24 часов в холодильнике.

Суспензии для инъекционного применения.

Суспензии для инъекционного введения – это стерильные высокодисперсные системы, содержащие твердую дисперсную фазу, взвешенную в жидкой дисперсионной среде, стойкие при хранении, нетоксичные и апирогенные. Следует помнить, что размер частиц дисперсной фазы не должен превышать 0,1-1,0 мкм.

Технологический процесс изготовления суспензии для инъекций требует: асептических условий, использования уже простерилизованных ингредиентов, исключения тепловой стерилизации готового продукта.

Получение микрокристаллических взвесей проводят двумя способами:

1. *Конденсационным способом путем направленной кристаллизации.* Образованию определенной формы и размеров кристаллов способствует подбор определенного значения pH среды, интенсивность перемешивания, а также добавление ПАВ с целью уменьшения запаса свободной поверхностной энергии.

2. *Ультразвуковым диспергированием* получают стерильные суспензии, т. к. ультразвук разрывает микроорганизмы и их споры.

- *Бийохинол* – 8% взвесь хинина йод висмутата в персиковом масле.

- *Бисмоверол* – 7% суспензия основной висмутовой соли моновисмутвинной кислоты в нейтральном персиковом масле.

Обе взвеси используют для лечения больных сифилисом.

- *Метазид* – 10% суспензия метазиды в 0,5% водном растворе КМЦ. В качестве консерванта добавлен 0,8% хлорбутанолгидрат. Противотуберкулезный препарат.

- *Суспензия инсулин-протамина* – первый препарат инсулина пролонгированного действия, получен смешиванием раствора кристаллического инсулина с протамином сульфата (белок из молока осетровых рыб). При контакте с тканями инсулин постепенно отделяется от протамин и снижает содержание сахара в крови (действует 10-18 часов).

- *Суспензию протамин-цинк-инсулина* получают при добавлении небольшого количества цинка хлорида к инсулинпротамину, что еще больше пролонгирует действие последнего (24-36 час).

- *Суспензии цинк-инсулина аморфного и кристаллического* – препарат наиболее длительного действия (30-36 час.). Данная суспензия получена смешиванием суспензий цинк-инсулина аморфного и кристаллического в отношении 3: 7. Этот препарат позволяет многим больным обходиться одной инъекцией в сутки.

Препараты инсулина применяют для лечения сахарного диабета.

Инъекционные растворы с мечеными радиоактивными атомами

Применяют для диагностики заболеваний различных органов (печени, почек желчных и мочевыводящих путей, сердца и т.д.), а также изучения действия лекарственных препаратов, выявления характера обмена веществ в здоровом и больном организме.

Инъекционные растворы с мечеными радиоактивными атомами классифицируются на:

1. Дийодсодержащие (кардиотраст, билитраст);

2. Трийодсодержащие (билигност, триомбаст, йодамид).

Кардиотраст – 30, 50, 75% водные растворы для рентгенологического исследования почек, мочеточников; мочевого пузыря, кровеносных сосудов и сердца. Выпускается в ампулах вместимостью 20 мл.

Билитраст – стерильные порошки или гранулы для рентгенологического исследования желчного, пузыря и желчных путей. Выпускается во флаконах вместимостью 10 и 20 мл.

Билигност – 50% водный раствор для рентгенологического, исследования желчных путей и желчного пузыря. Форма выпуска – в ампулах по 20 мл.

Триомбаст – 60 и 76% водные растворы для рентгенологического исследования кровеносных сосудов и сердца, почек, мочевыводящих путей. Форма выпуска – в ампулах по 20 мл.

Йодамид – выпускается в качестве рентгеноконтрастного средства в виде йодамида 300 и йодамида 380 для инъекций. Применяют для диагностики заболеваний кровеносных сосудов и сердца, мочевыводящих путей. Представляет собой 56% и 80% водные растворы соответственно. Форма выпуска: в ампулах по 20мл.

Хранят рентгеноконтрастные средства в защищенном от света месте.

Изготовление глазных лекарственных форм в условиях промышленного производства

Глазные лекарственные формы занимают особое место среди других лекарственных форм в силу специфики их использования и особенностей приготовления. Через глаз человек воспринимает примерно 90% всей Информации.

Характеристика. В офтальмологической практике используются разнообразные лекарственные средства как для создания местного эффекта в диагностических (расширение или сужение зрачка) или терапевтических целях (инфекционные, воспалительные процессы), так и для реализации фармакологического эффекта в смежных тканях.

Глазные лекарственные формы выделяются в особую группу, потому что предназначены для нанесения лекарственных веществ на слизистую оболочку глаза, которая является самой чувствительной из всех слизистых организма. Защитными барьерами глаза являются слезная жидкость и эпителий роговой оболочки. Слезная жидкость содержит лизоцим – фермент белковой природы, который лизирует микроорганизмы, попадающие в глаз. При заболеваниях глаза резко уменьшается количество лизоцима, и глаз становится беззащитным. В глазной практике широко применяют инстилляцию растворов, закладывание конъюнктивальной мази, глазных пленок, таблеток, ламелей, туширование и припудривание роговицы или конъюнктивы, введение ЛВ внутрироговично, ретробульбарно и др.

Глазные лекарственные средства **классифицируют** следующим образом:

- глазные примочки
- глазные капли
- глазные спреи
- глазные мягкие лекарственные формы
- глазные вставки

Кроме того, к ним могут быть отнесены:

- офтальмологические инъекции
- субконъюнктивальные инъекции, вводимые в конъюнктивальный мешок, при которых лекарственное вещество диффундирует через склеру в глаз
- ретробульбарные инъекции, вводимые за глазное яблоко
- мази для век
- жидкости для обработки контактных линз – стерильные, смачивающие, увлажняющие и дезинфицирующие водные растворы для хранения, очистки и облегчения аппликации контактных линз или контактных стекол офтальмологических приборов, применяемых для исследования глаза.

Классификация. Глазные лекарственные формы по агрегатному состоянию подразделяют на:

- **Жидкие: глазные капли** - по дисперсологической характеристике могут быть истинные растворы (водные или масляные), реже суспензии, эмульсии; **глазные растворы** - примочки, офтальмологические растворы для орошения, растворы для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз – по дисперсологической характеристике в основном истинные водные растворы.
- **Мягкие: глазные мази, глазные лекарственные пленки (ГЛП), пластыри или трансдермальные терапевтические системы (ТДТС).**
- **Твердые:** присыпки, таблетки тритурационные, карандаши или офтальмологические стержни на основе полимеров
- **Газообразные** - аэрозоли.

Требования к глазным каплям и растворам

Самой распространенной глазной лекарственной формой являются глазные капли. Общая статья Глазные капли впервые появилась в ГФ X, есть такая статья и в ГФ XI. Согласно этой статье **глазные капли - это лекарственная форма, предназначенная для инстилляций в глаз.** Требования, предъявляемые к глазным каплям, изложены в общей фармакопейной статье:

1. Стерильность.
2. Стабильность.
3. Отсутствие механических включений (чистота, прозрачность)
4. Комфортность, что означает **изотоничность и изогидричность.**
5. Пролонгирование действия.

Стерильность. Это одно из главных требований, предъявляемых к глазным каплям. Стерильность обеспечивается так же, как и для инъекционных растворов: приготовлением глазных капель в асептических условиях (согласно приказу № 309) с последующей их стерилизацией методом, указанным в НД (приказ №214, Методические указания по приготовлению стерильных растворов от 1994 г., ФС). Для стерилизации глазных капель используют следующие методы стерилизации:

Термические: паровой – насыщенным паром под давлением в режиме 120°C–8 мин., текучепаровой (неофициальный) – текучим паром в режиме 100°C–30 мин. Также используют метод стерильной фильтрации (официальный) для стерилизации растворов термоллабильных веществ.

Классификация лекарственных веществ по возможности стерилизации

Все лекарственные вещества можно разделить на 3 группы:

1. Термостабильные вещества, растворы которых могут быть простерилизованы без стабилизаторов: кислота борная, калия йодид, пилокарпина гидрохлорид – паровым методом; левомицетин (0,2%), атропина сульфат (1%), кислота аскорбиновая (0,2%), новокаин(1%), этилморфина гидрохлорид (2%) – текуче-паровым.
2. Термостабильные вещества, растворы которых могут быть простерилизованы при условии введения стабилизаторов: клофелин, сульфацил натрия.
3. Термолабильные вещества, растворы которых не подвергают стерилизации или используют стерильную фильтрацию: резорцин, колларгол, цитраль.

Консерванты, требования, предъявляемые к консервантам, номенклатура. Соблюдение строгих правил асептики в процессе приготовления и стерилизации глазных капель не решает полностью проблему асептики. Уже при первом применении капли обсеменяются микрофлорой, стерильность нарушается. В связи с этим в глазные капли необходимо вводить консерванты для сохранения стерильности при хранении и многократном применении. Некоторые исследователи считают, что глазные капли без консервантов могут быть использованы в течение 24-48 ч, а с консервантами – в течение одного месяца, а глазные примочки без консервантов должны быть использованы свежеприготовленными, с консервантами – в течение 10 дней.

Номенклатура. В качестве консервантов (антисептиков) для глазных капель наиболее эффективны следующие: хлорбутанол гидрат (хлорэтон) 0,05%, цетилпиридиний хлорид 0,01%, смесь сложных эфиров параоксибензойной кислоты (нипагин и нипазол в соотношении 3:1) в количестве 0,15%, сорбиновая кислота (0,05-0,2%), левомицетин – 0,2% в сочетании с кислотой борной – 2,0 %, хлоргексидина биглюконат – катионное ПАВ в концентрации 0,01% (ХГБ). Выбор консерванта зависит от pH среды, частоты применения глазных капель, типа упаковки и др. Консерванты вводят в прописи глазных капель согласно НД или указаниям врача.

Стабильность. В процессе приготовления глазных капель, их стерилизации и последующем хранении возможно разрушение лекарственных веществ вследствие гидролиза, окисления и др. Поэтому в состав глазных капель вводят стабилизаторы. Принципы стабилизации глазных капель имеют много общего со стабилизацией инъекционных растворов, но учитывают особенности, связанные с необходимостью обеспечения комфортности.

Классификация лекарственных веществ, применяемых в форме глазных капель. Все вещества можно разделить на 3 группы в зависимости от pH растворов, соответствующих наибольшей стабильности.

1 группа. Соли, образованные сильной кислотой и слабым основанием, устойчивые к гидролизу в кислой среде (дикаин, мезатон). Эти вещества стабилизируют кислотой борной в концентрации 1,9-2% (pH раствора=5,0), а не 0,1М раствором кислоты хлористоводородной как в технологии инъекционных растворов, потому что кислота вызывает раздражение слизистой оболочки глаза. Также возможно использовать в качестве стабилизатора борно-ацетатный буферный раствор (pH=5,5). Например: глазные капли – раствор новокаина 0,5% на 2,0 % растворе кислоты борной.

2 группа. Соли, образованные слабой кислотой и сильным основанием. Растворы этих солей стабилизируют добавлением натрия гидрокарбоната, натрия тетрабората и буферными растворителями со щелочным значением pH.

3 группа. Легкоокисляющиеся вещества. Для стабилизации глазных капель – растворов легкоокисляющихся веществ используют те же антиоксиданты, что и в технологии инъекционных растворов: натрия сульфит, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, трилон Б и др.

Отсутствие механических включений. Реализуется такими же способами, как и для инъекционных растворов, то есть фильтрованием. Глазные капли должны быть совершенно прозрачными и не содержать никаких взвешенных частиц, способных вызвать механическое травмирование оболочек глаза.

Комфортность. Под требованием комфортности подразумевается изотоничность и изогидричность глазных капель. Установлено, что дискомфортные явления (неприятные ощущения, неудобство) вызваны несоответствием осмотического давления и значения pH глазных капель.

Изотоничность – это необходимое условие глазных капель и растворов. Глазные капли должны иметь такое же осмотическое давление как плазма крови и изотонический раствор натрия хлорида в концентрации 0,7-1,1%, т.е. $0,9 \pm 0,2\%$. В этом случае глазные капли будут считаться удовлетворительными по изотоничности. Учитывая, что гипотоничные глазные капли плохо переносятся больными, их доводят до изотоничности, используя расчёты с изотоническими эквивалентами по натрия хлориду. Этот универсальный и точный метод расчёта является официальным.

Изотонический эквивалент показывает количество натрия хлорида, которое создает такое же осмотическое давление как 1,0 лекарственного вещества. Расчёты аналогичны с инъекционными растворами.

Кроме натрия хлорида в качестве изотонирующих компонентов могут быть использованы натрия сульфат или натрия нитрат с учетом совместимости с компонентами прописи. Коллоидные растворы протаргола и колларгола не изотонируют, т.к. изотонирующие компоненты являются сильными электролитами, несовместимы с этими лекарственными веществами.

Изогидричность, буферные растворители. Значение pH оказывает большое влияние на комфортность глазных капель. Известно, что pH слезной жидкости составляет 7,4, относительно комфортными будут глазные капли, имеющие значение pH 4,5-9,0. При других значениях pH возникают неприятные ощущения – **дискомфорт**. Для регулирования pH глазных капель используют буферные растворители, которые уменьшают чувство дискомфорта, повышают стабильность лекарственных веществ, способствуют проявлению максимального терапевтического эффекта глазных капель.

Используют следующие буферные растворители: боратный – кислота борная 1,9% и натрия тетраборат 2,68%; борно-ацетатный – кислота борная 1,9% и натрия ацетат 1,5%. Каждый буферный растворитель имеет определенное значение pH. Буферные растворители входят в состав стандартных прописей глазных капель или их используют по указанию врача в рецепте при индивидуальном изготовлении глазных капель.

Пролонгирование действия Глазные капли должны обладать максимально продолжительным действием. Частые инсталляции смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, способствуют возникновению инфекционного процесса. С целью сокращения частоты инсталляций, замедления быстрого вымывания лекарственных веществ из конъюнктивального мешка, увеличения времени контакта с тканями глаза в состав глазных капель вводят вещества, образующие вязкие растворы - пролонгаторы. Раньше использовали различные стерильные масла (подсолнечное, персиковое, абрикосовое). В настоящее время используют биорастворимые полимерные материалы, главным образом производные метилцеллюлозы - натрий карбоксиметилцеллюлозу (0,5-2%), поливиниловый спирт (1,5%). Пролонгаторы вводят в состав глазных капель по указанию врача.

Требования к пролонгаторам:

- 1) обеспечивать необходимый контакт лекарственного вещества с тканями глаза;
- 2) не раздражать слизистую оболочку глаза;
- 3) не искажать зрительные ощущения;
- 4) быть совместимыми с лекарственным веществом и консервантами;
- 5) ускорять эпителизацию эрозированной роговицы по возможности;
- 6) хорошо стерилизоваться;
- 7) сохранять свои свойства при хранении.

роль таких веществ выполняли

- 1) масла (абрикосовое, персиковое, рыбий жир)
- 2) метилцеллюлоза (0,5—2 %);
- 3) натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (0,5—2%);
- 4) поливиниловый спирт (1,5 %);
- 5) микробный полисахарид аубазидан (0,1—0,3 %).

Хороший растворитель для получения глазных капель пролонгированного действия – ПЭГ-400. он способствует продолжительности периода терапевтического действия, увеличению биологической доступности, позволяет получать устойчивые в течение 18 мес. растворы после стерилизации автоклавированием в течение 8 мин.

Пролонгаторы включаются в состав глазных капель, если они изготавливаются по стандартным прописям или по указанию врача.

Технологический процесс производства глазных капель в промышленных условиях

Глазные капли в заводских условиях готовят с соблюдением всех требований заводской технологии инъекционных растворов. В заводских условиях готовят глазные капли в виде водных растворов на воде для инъекций, а также в виде масляных растворов на стерильных жирных маслах (персиковое, миндальное), вазелиновом масле (раствор пиррофоса масляный 0,01% и 0,02%), а также в виде суспензий и эмульсий.

Особенности промышленного производства глазных капель

Выделяют следующие особенности:

- применение антиоксидантов и газовой защиты для легкоокисляющихся веществ (натрия сульфацил, кислота аскорбиновая);
- введение консервантов: консервант бензалконий хлорид входит в состав глазных капель Аллергодил /азеластин/ 0,05% раствор - производства Германии;
- введение пролонгаторов (МЦ – для приготовления глазных капель пилокарпина гидрохлорида, натрий КМЦ, поливиниловый спирт – для приготовления геля глазного Офтагель – производства Финляндии);
- совершенствование упаковки: тубик-капельницы, флаконы-капельницы.

Тубик-капельница – это полиэтиленовый контейнер емкостью 1,5 мл. он состоит из корпуса, свариваемого в асептических условиях после заполнения стерильным раствором, и защитного колпачка с прокалывающим устройством.

Корпус тубик-капельницы изготавливается из полиэтилена высокого давления, не содержащего стабилизаторов и красителей. Колпачок – из полиэтилена низкого давления.

Растворы в тьюбик-капельницах готовятся в помещениях 2-го класса чистоты в условиях асептики. Растворы лекарственных веществ готовят в никелированных аппаратах из нержавеющей стали. Далее проводят анализ и раствор передается на стерилизующую фильтрацию и поступают в аппарат для наполнения тьюбик-капельниц. Потом передаются в установку для сборки, где происходит навинчивание колпачков на корпус. Готовые тьюбик-капельницы подвергаются визуальному контролю на механические включения на белом и черном фоне.

Номенклатура растворов в тьюбик-капельницах

1. раствор сульфацила-натрия 20-30%
2. раствор пилокарпина гидрохлорида 1,42%
3. раствор атропина сульфата 1%
4. раствор цинка сульфата 0,25% с борной кислотой
5. раствор клофелина 0,125, 0,25 и 0,5%
6. раствор гентамицина 0,3%

Глазные мази

Глазные мази представляют собой лекарственную форму мягкой консистенции, способную образовывать при нанесении на конъюнктиву глаза ровную сплошную пленку. Глазные мази назначают для закладывания под нижнее веко в конъюнктивальный мешок или для смазывания кожи и краев век.

Требования к глазным мазям. К глазным мазям, кроме общих требований, предъявляемых к дерматологическим мазям, предъявляют ряд дополнительных требований:

- мазевая основа не должна иметь посторонних включений и примесей, должна быть стерильной, нейтральной и равномерно распределяться по слизистой оболочке глаза;
- лекарственные вещества, вводимые по типу суспензии, должны быть измельчены до минимальной степени дисперсности во избежание повреждения слизистой оболочки глаза и отсутствия ощущения дискомфорта;
- значение pH мази должно соответствовать pH слезной жидкости во избежание слезотечения и вымывания лекарственного вещества.

Глазные мази, как и другие лекарственные формы для глаз, готовят в асептических условиях. В качестве основы для глазных мазей ГФ Х1 рекомендует использовать сплав вазелина сорта «для глазных мазей» (90 частей) и ланолина безводного (10 частей), если мазь неофициальная (основа липофильно-гидрофильная, абсорбционная). Также в качестве основ для глазных мазей предложены гели высокомолекулярных соединений – гидрофильные основы (метилцеллюлоза, натрий КМЦ, натрия альгинат и др.). Основы хорошо распределяются по слизистой оболочке глаза, легко отдают лекарственные вещества, но подвергаются микробной контаминации. Поэтому в их состав вводят консерванты: кислоту сорбиновую, бензалкония хлорид и др. Применение полиэтиленоксидных основ не рекомендуется из-за резкого перепада осмотического давления. Эмульсионные основы типа м/в мало пригодны из-за сильного затуманивания зрения и необходимости стабилизации, как и водные растворы.

Особенности производства глазных мазей в заводских условиях

К ним относятся:

- измельчение лекарственных веществ, нерастворимых в мазевой основе, с использованием соответствующей аппаратуры и их просеивание через сита с диаметром отверстий 0,1 мм,
- расширение ассортимента основ за счет широкого использования эмульсионных основ типа в/м, так как их использование позволяет существенно снизить дозу лекарственного вещества за счет увеличения эффективности их высвобождения из основ,
- для упаковки глазных мазей применяют металлические тубы с лакированной внутренней поверхностью с целью предотвращения контакта металла с лекарственным веществом, всё большее распространение находят полимерные материалы для упаковки одноразовой дозы мази.

В результате проведенных научных исследований по изысканию более совершенных глазных лекарственных форм отечественными исследователями была предложена новая лекарственная форма – глазные лекарственные пленки.

Глазные лекарственные пленки (ГЛП), характеристика

ГЛП представляют собой механически прочные твердые пластинки овальной формы с ровными краями и плоскими поверхностями длиной 6 – 9 мм, шириной 3 – 4,5 мм, толщиной 0,35 мм и средней массой 0,015 г.

Преимуществами глазных лекарственных пленок являются:

- точное дозирование лекарственных веществ;

- пролонгирование действия лекарственных веществ и повышение их терапевтической концентрации в тканях глаза;
- уменьшение числа введений препарата до 1-2 раз в сутки;
- сокращение курса лечения в 2-3 раза;
- удобство в транспортировке, экономичность использования лекарственных веществ.

Классификация глазных вставок основана на их растворимости:

- растворимые
- нерастворимые
- биорастворимые (биорасщепляемые)

Растворимые офтальмологические вставки.

- на основе натуральных полимеров. Впервые вставки, содержащие коллаген, были разработаны Федоровым, как повязка после операции глаза.
- на основе синтетических и полусинтетических полимеров. Высвобождение действующих веществ из таких систем характеризуется двумя различными фазами: первая соответствует проникновению слезной жидкости во вставку, что вызывает диффузию вещества и образование слоя геля вокруг вставки(2 период).

Нерастворимые офтальмологические вставки.

- диффузные системы. состоят из центрального резервуара и лекарства, помещенного в него. резервуар может состоять из глицерина, этиленгликоля, пропиленгликоля, воды, смеси метилцеллюлозы с водой, поливинилпирролидона, жирных кислот. Высвобождение из таких систем контролируется слезной жидкостью, проникающей через мембрану. Мембраны могут состоять из поликарбонатов, полиамидов, полисульфонов, полиэфиров, полиуретана, акриловых смол, эфиров целлюлозы. Скорость высвобождения лекарственных веществ из таких систем характеризуется тремя периодами. Начальная скорость обычно высокая, что соответствует достижению состояния равновесия между резервуаром и поверхностью глаза. Затем скорость уменьшается. В третьем периоде происходит окончательное уменьшение скорости высвобождения.

- осмотические системы. Они состоят из центральной части, окруженной периферийной. центральная часть состоит из простого резервуара или из двух отделений.

- гидрофильные контактные линзы. Это системы, включающие от 35-до 80% воды Они представляют собой когерентную систему – это ковалентно кросс-связанный гидрофильный или гидрофобный полимер. Полимерная сетка состоит из повторяющихся единиц одних и тех же мономеров, образующих длинные цепи.

5 групп

- жесткие
- полужесткие
- эластомерные
- мягкие гидрофильные
- биополимерные

Они не обеспечивают доставку лекарств в необходимой концентрации, но это единственный класс офтальмопленок, которые способны корректировать рефракционные недостатки зрения и обеспечивать улучшение остроты зрения.

Биорастворимые офтальмологические вставки.

Представляют собой матрицу с гомогенно диспергированным лекарственным веществом, включенным или невключенным в гидрофобный слой. Этот слой является непроницаемым для действующих веществ.основной их компонент – биораствривый полимер, материал который подвергается гидролизу и растворению. из этих пленок трудно контролировать высвобождение веществ.

Стадии технологического процесса производства ГЛП

К ним относятся: приготовление раствора полимера, приготовление раствора лекарственного вещества, смешивание растворов, деаэрация, отлив пленочного полотна, получение пленок – штамповка, упаковка, стерилизация, контроль качества. Оценка качества ГЛП проводится по физико-химическим свойствам: блеск, шероховатость поверхности, наличие трещин, разрывов, эластичность, прочность. Выпускают глазные пленки с пилокарпина гидрохлоридом, дикаином, атропина сульфатом, фибринолизин (400ед), ГЛП «Пиларен» (пилокарпина гидрохлорид с адреналина гидротартратом) и др.

Глазными лекарственными формами одноразового применения являются:

Ламели – желатиновые овальные диски диаметром 3 мм, содержащие в составе желатиновой массы различные лекарственные вещества.

Минимсы – ёмкости из полимера вместимостью 4-12 капель раствора или 0,5г мази. Форма ёмкости позволяет легко вскрыть её и дозировать препарат путем выдавливания содержимого на слизистую оболочку. После вскрытия минимс выбрасывается. Их изготавливают на специальной формовочной машине из гранулированного полиэтилена высокого давления, который стерилизуют оксидом этилена. Наполняют с помощью дозирующего автомата стерильным раствором или мазью. После наполнения их герметизируют в асептических условиях и вновь стерилизуют.

Освоен выпуск глазных капель в лиофилизированном виде (глазные капли сложного состава с рибофлавином на основе полиглюкина), липосомальных глазных капель циклоспорина «Циклолип» и др.

Суспензии и эмульсии.

Глазные суспензии- тончайшие взвеси порошков лекарственных веществ в водной или маслянистой дисперсионной среде. Получают их дисперсионным способом. Готовят их в заводских условиях, перед применением их достаточно развести водой. В настоящее время в виде суспензий применяют препараты стероидных гормонов. С целью предотвращения образования агрегатов или хлопьев, плохо смачивающихся дисперсионной средой, в их состав рекомендуется вводить ПЭГ-400 и 0,1-0,15% раствор натрия хлорида.

Глазные эмульсии готовят с применением стерильных неводных растворителей, в которых эмульгируют растворы лекарственных веществ. Водная фаза эмульсии имеет pH 4,5 – 7,0, наиболее благоприятным считается значение pH 6,0. для лечения глаукомы предложены эмульсии пилокарпина, содержащие 0,25-8,0% водные растворы пилокарпина гидрохлорида, 10-80% раствор индифферентного масла и эмульгатора.

Глазные таблетки.

Лекарственная форма, получаемая путем прессования на таблеточных машинах. Могут применяться путем закладывания за нижнее веко, так и использоваться для предварительного их растворения с целью получения глазных капель и растворов. Таблетки должны легко, без остатка растворяться в соответствующем растворителе и не содержать раздражающих или травмирующих глаз компонентов.

Присыпки.

Стерильные присыпки для припудривания глаз готовят в асептических условиях из медикаментов, имеющих тончайшую степень дисперсности частиц, причем нетермолабильные вещества подвергаются дополнительной тепловой стерилизации.

Карандаши.

Применяются для прижигания слизистых оболочек. Получают либо плавлением соли с последующим выливанием в специальные формы, либо выкатыванием. После выкатывания палочки высушиваются, теряют влагу и затвердевают.

ЛЕКЦИЯ 45 СПОСОБЫ НАПОЛНЕНИЯ АМПУЛ. ЗАПАЙКА АМПУЛ.

Ампулирование проводится в помещениях А-локальной зоны с соблюдением всех правил асептики.

1. Наполнение ампул раствором осуществляется тремя способами:

- 1) **Вакуумный.** Проводится в аппаратах *полуавтоматах типа АП-4М2*, обеспечивающих продвижение только ламинарного потока раствора в ампулы.

Наполнение раствора легкоокисляющихся веществ проводится по принципу газовой защиты. Инертным газом насыщается раствор, он же вместо воздуха подается внутрь аппарата после создания вакуума.

- 1) **Пароконденсационный способ** наполнения основан на том, что ампулы, наполненные паром, опускаются в ванночки-дозаторы, содержащие точно отмеренный объем раствора, капиллярами вниз, за счет конденсации пара внутри ампулы создается вакуум и раствор наполняет их. Способ перспективен, но пока не нашел практического применения.

После наполнения в капиллярах ампул остается раствор, который можно удалить разными способами: отсасыванием под вакуумом в аппарате с ампулами, расположенными в лотке капиллярами вверх, созданием избыточного давления атмосферного воздуха (инертного газа) или нагреванием капилляра паром. В этих случаях капилляры загрязняются раствором, а после запайки – продуктами его сгорания. Ампулы в положении капиллярами вверх обрабатываются струей или душируются водой апиrogenной. Раствор смывается конденсатом или струйками воды.

Наиболее широко применяется *способ продавливания стерильным воздухом или инертным газом*

Работа осуществляется автоматически. В ёмкость помещается кассета с ампулами капиллярами вверх, крышка закрывается и в аппарат подаётся сжатый фильтрованный воздух или инертный газ, раствор продавливается внутрь ампулы. Давление гасится вакуумом. Способ высокопроизводителен – до 50 тыс. ампул в час. Точность дозирования невысока – $\pm 15\%$. Капилляры загрязняются раствором.

- 2) **Шприцевой способ** осуществляется с помощью поршневого дозатора. Несколько полых игл опускаются внутрь ампул, происходит их наполнение заданным объемом раствора, из емкости. Для легкоокисляющихся – по принципу газовой защиты. Вначале в погруженную в ампулу иглу подается инертный газ и таким образом из ампулы вытесняется воздух, затем наливается раствор, вновь струя инертного газа и ампулы тотчас поступают на запайку. Точность дозирования этим методом высокая – $\pm 2\%$, капилляры не загрязняются, особенно это важно для густых и вязких растворов. Недостатком является малая производительность, которая составляет до 10 тыс. ампул в час.

Для **проверки точности объема наполнения** берется требуемое ГФ количество ампул от партии и в сосудах до 50 мл объем замеряется калибровочным шприцем, 50 мл и более – калибровочными цилиндрами при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Объем раствора после вытеснения воздуха и наполнения иглы и объем в мерном цилиндре не должны быть меньше номинального.

Для соблюдения данного требования фактический объем наполнения ампул должен быть больше номинального. ГФ XI издания устанавливает нормы наполнения ампул (табл. 1).

Нормы наполнения ампу

Номинальный объём	Объём заполнения		Количество сосудов для контроля, шт.
	Растворы		
	Невязкие	Вязкие	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,00	51,50	5
Более 50,0	Не более 2% номиналь-ного	На 3% более номи-нального	5

2. Запайка капилляров проводится автоматически на

специальных автоматах различной конструкции. *Линейные автоматы (типа АП-6М)*

Роторные автоматы Эта конструкция более удобна, поскольку из ампул, расположенных вертикально, быстрее и лучше удаляются продукты сгорания газа и тепло из зоны заполнения, что сокращает время воздействия тепла на инъекционные растворы. Производительность данного автомата 5000-15000 ампул в час.

Запайка считается удовлетворительной, если на концах капилляров не остается острых легкообламывающихся концов. При встряхивании ампулы не должны пропускать капелек жидкости.

3. Оценка качества продукции и бракераж

Оценка качества ампулированных препаратов для инъекций проводится по следующим основным показателям:

1. Герметичность

1.1. Горячие ампулы погружают в ванну с водным раствором метиленового синего комнатной температуры. Они быстро охлаждаются, внутри конденсируется пар и образуется разряжение. Если в ампулах имеются трещины, внутрь засасывается краситель и их легко отбраковывать.

1.2. Ампулы, заполненные масляным раствором, после стерилизации опускают в мыльный раствор. При охлаждении в ампуле создается некоторое разряжение, и мыльный раствор проникает в плохо запаянные ампулы. При встряхивании внутри ампулы образуется эмульсия и их легко отбраковывать.

1.3. Ампулы помещают в камеру, герметично закрывают и создают разряжение. При этом из негерметично запаянной ампулы раствор вытекает.

2. Стерильность

2.1. Стерильность каждой серии препарата определяется микробиологическим методом, т.е. посевом на питательную среду. Число образцов должно быть в пределах 3-40 штук. Раствор высевает на 2-е среды: тиогликолевую и Сабуро, ингибируют 14 суток при соответствующих температурах, просматривая ежедневно. При обнаружении роста микроорганизмов хотя бы в одной пробирке испытания повторяют на том же количестве ампул. И только при отсутствии роста при повторном посеве партия считается стерильной. *Стерильность серии* – это стерильность загрузки одного автоклава. Продукция находится в цехе пока не будут получены результаты анализа.

2.2. **Метод мембранного фильтрования** при определении стерильности рекомендован при выраженном антимикробном действии лекарственного вещества и испытании растворов в больших объемах (более 100 мл). Отбирают 30 ампул, делят на 3 группы по 10 штук, 20 используют для испытания на стерильность Ю – для контроля полноты отмывания мембраны от лекарственного вещества. Для фильтрования применяют установку с мембраной диаметром 47 мм и размером пор $0,45 \pm 0,02$ мкм.

Фильтры стерилизуют при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ 20 мин. Если испытывают порошок, его растворяют в воде для инъекции, фильтруют через стерильную мембрану, которую промывают от раствора 3-5 порциями растворителя по 100 мл, разрезают стерильными ножницами на 2 части, одну из них помещают в колбу с тиогликолевой средой, вторую – в среду Сабуро, 7 дней инкубируют при ежедневном просмотре. Все операции проводят в асептических условиях. При отсутствии роста на двух средах делают заключение о стерильности серии.

3. Механические включения

Вымытые ампулы вытирают мягкими полотенцами и направляют на бракераж. Бракераж проводят визуально в темной комнате с помощью щелевидного рефлектора, дающего луч от электролампы мощностью 40-60 Вт. Каждую ампулу просматривают в этом луче света на темном фоне. Ампулу несколько раз переворачивают; при этом в проходящем свете становятся заметны механические загрязнения. Осмотренные ампулы сразу помещают в лотки от этикетировочной машинки.

Визуальный осмотр ампул очень трудоемок, субъективен и зависит от многих *факторов*: остроты зрения контролера, времени осмотра, освещенности фона, яркостного контраста между объектом и фоном, количества одновременно осматриваемых ампул. Помимо того, пропуск механических включений возможен в связи с наличием в ампуле зон невидимости, обусловленных её цилиндрической формой, а также за счет притупления внимания и общей усталости контролеров при монотонных смотровых операциях.

В нашей стране прошли промышленные испытания *установки для объективного контроля инъекционных растворов в ампулах*. Чувствительным элементом является передающая трубка телевизионной камеры на базе установки ПТУ-29. Оптическая часть представлена двумя осветителями, приспособлением для расширения зоны просмотра и диафрагменной системой. Ампула с раствором раскручивается с большой скоростью, чтобы создать воронку жидкости, доходящую до дна сосуда, затем скорость уменьшается, но раствор продолжает вращаться в ампуле по инерции. Частицы переходят во взвешенное состояние, а пузырьки воздуха разрушаются. Световой поток от осветителей проходит раствор, а присутствующие частицы его рассеивают. Это улавливается объективом передающей телевизионной камеры. Сигнал поступает на блок обработки информации, где фиксируется наличие механических частиц (минимальный размер – 5 мкм) и объём наполнения ампулы. Время наблюдения может быть от 1 до 3,5 с. Результат работы установки выше в 4 раза производительности 5 контролёров.

4. Пирогенность

В связи с опасностью пирогенного эффекта, проверке на пирогенность подвергаются вода для инъекций и растворы, вводимые внутривенно в объёмах 10 мл и более. Обязательно должны проверяться 5% раствор глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида и раствор желатина. Испытание на пирогенность можно проводить *следующими методами*:

4.1. Биологическим:

4.1.1. Рекомендованным ГФ XI издания (т. 1, с. 183-185)

4.1.2. ЛАЛ – тестом

4.2. Микробиологическим

4.3. Химическим (методом, разработанным ВНИИФ)

4.4. Физико-химическим:

4.4.1. Полярографией

4.4.2. Спектрофотометрией

4.4.3. Люминесцентным методом

Биологический фармакопейный метод испытания на пирогенность является стандартным и обязателен для выполнения. На ЛАЛ-тест составлен проект фармакопейной статьи. Остальные методы находятся на стадии разработки.

4.1.1. Биологический фармакопейный метод

Испытание проводят на здоровых кроликах обоего пола, не альбиносах массой 2-3,5 кг, содержащихся на полноценном рационе. Каждый кролик должен находиться в отдельной клетке в помещении с постоянной температурой. Колебания температуры не могут превышать $\pm 3\%$. При уборке клеток, взвешивании животных их оберегают от возбуждения (избегать шума и резких движений). В течение недели, предшествующей опыту, кролики не должны терять в массе. Животные, теряющие в массе, к опыту не пригодны. В течение 3 суток перед испытанием у каждого подопытного кролика измеряют температуру. Исходная температура подопытных кроликов должна быть в пределах 38,5-39,5 °С. Животные с более высокой или более низкой температурой для опыта непригодны. Кроме того, кроликов, впервые предназначенных для испытания, проверяют на реактивность путем внутривенного введения 10 мл/кг 0,9% стерильного непирогенного раствора натрия хлорида, соответствующего требованиям фармакопейной статьи. В случае изменения температуры у кроликов более чем на $\pm 0,4$ °С животные считаются непригодными для опыта. Не позднее, чем за 16 ч до опыта кроликов переводят в помещение, в котором осуществляют испытание на пирогенность.

Оно должно проводиться в отдельной комнате с постоянной температурой, не отличающейся от температуры помещения, в котором кролики постоянно содержались до опыта, более чем на ± 2 °С, и с колебаниями во время испытания, не превышающими 2 °С, изолированной от шума, в спокойной обстановке. Вечером накануне опыта у животных отбирают остаток корма. До и во время опыта животные корма не получают (воду дают без ограничения).

Если нет других указаний в частной статье, для испытания отбирают не менее 2 флаконов или ампул от каждой серии, содержащей от 1000 до 10000 флаконов или ампул. При количестве в серии флаконов или ампул более 10000 отбирают по 3 флакона или ампулы от каждой серии. Из отобранных флаконов или ампул готовят общий раствор (смешанная проба). От серии, содержащей до 1000 флаконов или ампул, отбирают по 1 флакону или ампуле. Испытуемые инъекционные растворы должны быть стерильны. Их подогре-

вают до 37 °С и вводят кроликам в ушную вену в количествах, предусмотренных соответствующими частными статьями, в течение 2 минут.

Испытуемый раствор проверяют на 3 кроликах. Группа должна состоять из животных, близких по массе (отличающихся не более чем на 0,5 кг). Перед введением раствора у кролика с интервалом 30 минут измеряют температуру. Различия в показателях температуры не должны превышать 0,2 °С. В противном случае кролик для испытания не используется. Результат последнего измерения принимают за исходную температуру. Раствор вводят не позднее, чем через 15-30 минут после последнего измерения температуры. Последующее измерение температуры проводят 3 раза с промежутками в один час. Раствор считают непирогенным, если сумма повышений температуры у 3-х кроликов меньше или равна 1,4 °С. Если эта сумма превышает 2,2 °С, то раствор считают пиогенным. В случае, когда сумма повышений температуры у 3-х кроликов находится в пределах от 1,5 до 2,2 °С, испытание повторяют дополнительно на 5 кроликах. В этом случае раствор считают непирогенным, если сумма повышения температуры у всех 8 кроликов не превышает 3,7 °С. Если же эта сумма равна 3,8 °С или больше, раствор считают пиогенным.

Несмотря на специфичность, данный метод имеет ряд недостатков:

- а) необходимость содержания животных и уход за ними;
- б) невозможность повторного, использования кроликов для определения пиогенности в последующих объектах;
- в) широкий диапазон биологических функциональных колебаний и ответной реакции кроликов на одну и ту же дозу пирогена;
- г) невозможность определения дозы пирогена в исследуемом препарате, лекарственной форме;
- д) возможность несоответствия величины пиогенных доз для кролика и человека. Описаны случаи апиогенности раствора для кролика и пиогенной реакции у человека.

Существует еще один **биологический метод** определения пиогенности инъекционных растворов, так называемый ЛАЛ-тест. Впервые он был предложен фармакопеей США и носил название **Limulus-тест**. В его основе лежит процесс физико-химического взаимодействия эндотоксинов с лизатом клеток (амебоцитов) крови мечехвостов, в результате которого происходит образование геля различной плотности. Поскольку первые исследования проводились на мечехвоста, **Limulus polyphemus** реактив, приготовленный из их крови, был назван «**Лизат Амебоцитов ЛИМУЛЮС**», или сокращенно ЛАЛ-реактив, а метод, в котором он используется, получил название **ЛАЛ-теста**.

Для проведения ЛАЛ-теста необходимы:

- а) ЛАЛ-реактив;
- б) Рабочий стандартный образец (РСО) эндотоксина, т.е. препарат эндотоксина, оттитрованный фирмой-производителем по Американскому национальному стандарту эндотоксина RSE (EC-5). Содержание эндотоксина выражается в единицах эндотоксина (ЕД₅).

Эндотоксин, включенный в набор для анализа по ЛАЛ-тесту, может быть в виде раствора или сублиминационно высушенного вещества. В последнем случае его разводят водой для ЛАЛ-теста в соответствии с указаниями фирмы-производителя.

При хранении не допускается замораживание раствора эндотоксина. Рабочие разведения эндотоксина хранению не подлежат, за исключением тех случаев, когда способ хранения описан фирмой-производителем.

в) Вода для ЛАЛ-теста должна быть свободна от бактериальных эндотоксинов. Такого качества вода (содержание эндотоксинов $\leq 0,001$ ЕД/мл) обычно входит в состав наборов для анализа по ЛАЛ-тесту.

Следует помнить, что pH раствора испытуемого препарата должна находиться в пределах 6,7-7,5. Для коррекции этого показателя в раствор препарата следует добавлять стерильные, свободные от эндотоксинов растворы NaOH, HCl или подходящий буфер.

Качественный ЛАЛ-тест проводится следующим образом: содержимое ампулы или флакона разводят водой. Кратность предельного максимального разведения (К) определяют по формуле:

$$K=A/\lambda,$$

где: А – максимально допустимое содержание эндотоксина в препарате, указанное в частной фармакопейной статье;

λ – чувствительность ЛАЛ-реактива, указанная фирмой производителем на этикетке упаковки.

Определение проводят в 2-х параллельных пробах. Полученный раствор препарата по 0,1 мл помещают в две стеклянные пробирки диаметром 10 мм и добавляют по 0,1 мл ЛАЛ-реактива. В 2-х других пробирках проводят контроль ингибирования испытуемым препаратом реакции эндотоксина с ЛАЛ-реактивом. Для этого к раствору испытуемого препарата добавляют стандартный эндотоксин в концентрации вдвое превышающей чувствительность ЛАЛ-реактива.

Одновременно ставят положительный и отрицательный контроль опыта. Для проведения положительного контроля в две пробирки помещают по 0,1 мл ЛАЛ-реактива и по 0,1 мл раствора РСО эндотоксина в концентрации в два раза превышающей чувствительность ЛАЛ-теста. Для проведения отрицательного контроля в 2 пробирки помещают по 0,1 мл ЛАЛ-реактива и по 0,1 мл воды для ЛАЛ-теста.

Все реакционные смеси аккуратно перемешивают и одновременно помещают на 60 минут в водяную баню или термостат с температурой 37 ± 1 °С. По истечении указанного срока результаты регистрируются только как положительные или отрицательные. Положительная реакция характеризуется образованием плот-

ного геля, который не разрушается при перевороте пробирки на 180 °С. При отрицательной реакции такой гель не образуется.

Результаты испытания лекарственного препарата с помощью ЛАЛ-теста можно оценивать лишь в том случае, когда в обеих пробирках с отрицательным контролем реакция отрицательна, а в обеих с положительным контролем – положительна.

Если в контроле ингибирования испытуемым препаратом взаимодействия эндотоксина с ЛАЛ-реактивом реакция отрицательна, это означает, что данный препарат способен препятствовать указанной реакции. В этом случае результаты ЛАЛ-теста признаются недействительными.

Препарат считают выдержавшим испытания, если реакция отрицательна в обеих параллельных пробах. Если реакция положительна хотя бы в одной из проб, испытание повторяют с помощью **полуколичественного теста**, суть которого приводится ниже.

Испытуемый препарат проверяют в ряду последовательных двукратных разведений водой для ЛАЛ-теста. Условия проведения полуколичественного теста такие же, как и для качественного теста. Определение проводят в 2-х повторностях. Контроль ингибирования испытуемым препаратом реакции эндотоксина с ЛАЛ-реактивом готовят для каждого разведения и также повторяют дважды. Отрицательный и положительный контроли ставят для всех серий разведений. Все пробирки инкубируются одновременно.

Для расчета количества эндотоксина в испытуемом препарате отмечается наиболее высокое разведение, дающее плотный гель, хотя бы в одной повторности. Содержание бактериальных эндотоксинов (С) определяется по формуле:

$$C = T \cdot \lambda,$$

где: Т – титр наиболее высокого разведения препарата, дающего плотный гель;

λ – чувствительность ЛАЛ-реактива, указанная фирмой производителем на этикетке упаковки.

Препарат считается выдержавшим испытания, если полученное при определении количественное содержание эндотоксина в нем не превышает максимально допустимую величину, указанную в частной фармакопейной статье.

Микробиологическим, суть которого заключается в следующем: определенный объем инъекционного раствора до стерилизации фильтруют через мембранный фильтр, который затем подращивают на поверхности питательного агара 18-20 часов. Затем ведут подсчет выросших колоний и определяют их принадлежность к грамположительной и грамотрицательной флоре. При количестве 10^3 - 10^4 микроорганизмов в 1 мл пирогенность присуща всем видам бактерий.

Во **ВНИИФ** разработан более простой, чувствительный метод, основанный на способности грамотрицательных микроорганизмов (основных продуцентов пирогенных веществ) образовывать *гель в 3% растворе калия гидроксида*.

Проводят также исследования по разработке **физико-химических методов** анализа пирогенных веществ, преимуществом которых является большая чувствительность, простота, доступность, сокращение экономических затрат и времени исследований (полярография; люминесцентный метод, спектрофотометрия).

Нанесение надписи на ампулы производится на *полуавтомате для маркировки ампул*.

Ампулы упаковывают в коробки, на которые наклеивают этикетку с указанием препарата, его количества, числа ампул, серии и номера анализа.

Автомат для укладки ампул, состоит из печатной и укладочной машин,

Забракованные ампулы собирают в отдельные лотки и передают на регенерацию. Последняя заключается в том, что из ампул отсасывается раствор, который после проверки, доведения до стандарта и фильтрования вновь используется.

ЛЕКЦИЯ 50

МАЗИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ. СТАНДАРТИЗАЦИЯ.

Мази - одна из древнейших лекарственных форм, широко применяемая в дерматологической, глазной, хирургической, косметической практике. Мазями называют мягкую лекарственную форму, предназначенную для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки.

Мази состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. Кроме того, в состав мази могут входить и другие вспомогательные вещества: стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, ПАВ, активаторы всасывания и др.

В форме мазей в настоящее время применяют лекарственные вещества, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам.

Классификация мазей

Классифицируют мази по различным признакам:

В зависимости от цели и места применения мази подразделяют на:
1) мази дерматологические (derma - кожа): лечебные, защитные, косметические; 2) мази, наносимые на слизистые оболочки: носа, глаз, прямой кишки, ротовой полости, влагалища (соответственно – назальные, оф-

тальмологические, ректальные, стоматологические, вагинальные мази); 3) мази для лечения ран – хирургических и ожоговых.

По характеру действия мази могут оказывать местное и резорбтивное действие, т.е. проникать глубоко под кожу или слизистые оболочки, достигать кровяного русла и оказывать общее действие на организм.

По типу дисперсной системы мази подразделяют на гомогенные, т.е. однородные, не имеющие поверхности раздела между лекарственными веществами и основой, и гетерогенные, являющиеся двух- или многофазными системами.

По консистенции мази подразделяют на пасты, собственно мази, кремы, гели, линименты.

Мазевые основы. Требования

На терапевтическую эффективность лекарственных веществ в мазях значительное влияние оказывает природа и свойства основы.

Мазевая основа обеспечивает требуемую концентрацию лекарственных веществ, необходимые консистентные свойства мази и влияет на высвобождение лекарственных веществ из мази.

Выбор мазевых основ зависит от цели, места и характера действия мази, а также от физико-химических свойств лекарственных веществ.

Мазевая основа не должна менять pH кожи (pH кожи = 3-4), препятствовать кожному дыханию, должна хорошо воспринимать лекарственные вещества различного агрегатного состояния (твердые, жидкие, вязкие), быть химически индифферентной, стабильной в процессе хранения, устойчивой к воздействию микроорганизмов, иметь соответствующую консистенцию, легко удаляться с кожи и белья.

Классификация мазевых основ

Классифицируют мазевые основы по различным признакам. общепринятой является классификация, в основу которой положена способность основ взаимодействовать с водой. Согласно этому принципу основы подразделяют: 1) гидрофобные /липофильные/; 2) гидрофильные; 3) гидрофильно-липофильные /дифильные/.

Липофильные (гидрофобные основы). К ним относятся жиры и жироподобные вещества, воски, углеводородные и силиконовые основы.

Жировые основы. С глубокой древности в области изготовления мазей использовались жиры (свиной, гусиный, говяжий и др.). Они хорошо всасываются кожей, по свойствам близки к жировым выделениям кожи, не препятствуют тепло- и газообмену в тканях, легко отдают лекарственные вещества, но являются дорогостоящими и ценными пищевыми продуктами, при хранении легко окисляются, практически не смешиваются с водой, в связи с этим применение их в фармацевтической технологии ограничено.

Растительные масла (подсолнечное, оливковое, соевое, кукурузное, кокосовое и др.) обеспечивают хорошую всасываемость лекарственных веществ из мазей, однако вследствие жидкой консистенции они входят в основном в состав сложных мазевых композиций, а в качестве основы используются при изготовлении линиментов. В настоящее время находят применение **гидрогенизированные жиры**, получаемые из растительных масел путем насыщения их водородом в присутствии катализаторов. В производстве мазей чаще находят применение гидрогенизаты касторового масла, реже – арахисового, хлопкового, подсолнечного, которые отличаются повышенной устойчивостью к окислению, по сравнению с обычными животными жирами, но труднее всасываются кожей, поэтому входят в состав эмульсионных основ.

Воски. К ним относятся воск пчелиный желтый и белый, спермацет – сложный эфир цетилового спирта и жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой). Используется как уплотнитель в смеси с жирами и углеводородами в виде сплавов.

Ланолин – жироподобное вещество, которое получают из промывных вод овечьей шерсти, по свойствам близок к кожному салу человека, устойчив при хранении, химически инертен, нейтрален, способен эмульгировать 180-200% воды с образованием эмульсии. В качестве основы самостоятельно не применяется, в виду неприятного запаха и высокой вязкости.

Углеводородные основы являются продуктами фракционирования нефти (вазелин, парафин твердый и жидкий, церезин, нафталанская нефть и др.). Они устойчивы при хранении, совместимы со многими лекарственными веществами, легко намазываются, но трудно удаляются с кожи и белья, препятствуют тепло- и газообмену кожи, медленно и в незначительных количествах передают тканям лекарственные вещества, т.е. обеспечивают их поверхностное действие. У больных с повышенной чувствительностью могут вызвать раздражение, аллергические реакции. Для улучшения свойств композиций, содержащих углеводородные основы, к ним добавляют поверхностно-активные вещества.

Силиконовые основы. Силиконы представляют собой кремнийорганические полимеры. Основу силиконов составляет силоксановый скелет – цепь чередующихся атомов кремния и кислорода, свободные валентности кремния заняты органическими радикалами. Наибольшее применение получили силиконовые жидкости (эсилон-4, эсилон-5) с различной степенью полимеризации. Силиконовые основы могут быть получены сплавлением полиорганосилоксанов с вазелином, парафином, растительными, животными жирами, а также загущением аэросилом (двуокись кремния) или другими наполнителями. К применению в практике предложена эсилон-аэросильная основа, состоящая из 84 частей эсилон-5 и 16 частей аэросила. Она химически стабильна, устойчива к микробной контаминации, не препятствует тепло и газообмену, не оказывает

раздражающего и аллергизирующего действия. Эта основа обеспечивает местное поверхностное действие. Силиконы широко используют в составе защитных мазей.

Гидрофильные основы характеризуются водорастворимостью или набуханием в воде. Они дают возможность вводить в мази большие количества водных растворов, быстро высвобождают действующие вещества, обеспечивают их резорбтивное действие, легко наносятся на кожу и легко удаляются с нее. К гидрофильным основам относятся: гели белков, полисахаридов, полусинтетических и синтетических высокомолекулярных соединений, полиэтиленоксиды (ПЭО), гели неорганических полимеров и др.

Представителями **гелей высокомолекулярных белков** являются гели желатина, которые применяются в виде желатино-глицериновых основ, содержащих 1-3% желатина, 10-30% глицерина и 70-80% воды. Благодаря способности образовывать пленки эти основы используют для приготовления защитных мазей и паст. Недостатком основ является их малая устойчивость к микробной контаминации.

Особый интерес представляет внедрение в практику коллагеновых гелей. Коллаген - основной белок соединительной ткани, состоящий из макромолекул, имеющих трехспиральную структуру. Получают его из кожи крупного рогатого скота, сухожилий, хрящей путем специальной обработки. Коллаген обладает рядом ценных свойств - низкой антигенной активностью, отсутствием токсических свойств, способностью к регенерации собственных тканей организма, легкой резорбцией и утилизацией, высокой биодоступностью вводимых в него лекарственных веществ. Рекомендуются 3% гели коллагена.

Из **гелей полисахаридов** применение находят гели альгиновой кислоты и ее солей. Альгиновая кислота представляет собой ВМС, получаемое из морских водорослей. Благодаря своим физико-химическим свойствам она способна образовывать вязкие водные растворы и рекомендована для приготовления мазевых основ. Кислота альгиновая и ее соли практически безвредны.

Перспективными являются гели микробных полисахаридов декстрана, аубазидана, пуллулана и др. Исследования по их применению ведутся в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии. В частности, разработаны составы и технология гелей, содержащих аубазидан.

Из **гелей полусинтетических и синтетических ВМС** для приготовления мазевых основ наибольшее применение нашли производные целлюлозы: метилцеллюлоза (МЦ) и натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ). Используют 3-7% гели МЦ, Na-КМЦ. Лекарственные вещества из них хорошо всасываются. Гели способны высыхать с образованием пленки, стягивая при этом рану и кожу; для уменьшения высыхаемости к ним добавляют глицерин. Установлено, что гели Na-КМЦ обладают высокой осмотической активностью и способствуют очищению ран. Из синтетических ВМС рекомендуются составы на основе поливинилового спирта, поливинилпирролидона, полиакриламидов, полиэтиленоксидов.

Полиэтиленоксидные (ПЭО) или полиэтиленгликолевые основы (ПЭГ). Получают путем полимеризации окиси этилена в присутствии воды и гидроксида калия или поликонденсации этиленгликоля. Консистенция ПЭО зависит от степени полимеризации. В нашей стране выпускают ПЭО с различной степенью полимеризации (М.м. 400-4000 и др.). Они хорошо растворяются в воде, легко высвобождают лекарственные вещества, стабильны, но обладают обезвоживающим действием и поэтому раздражают слизистые оболочки. ПЭО несовместимы с солями серебра, бромидами, йодидами, фенолом, резорцином, салициловой кислотой.

Путем сплавления жидких, вязких, воскоподобных ПЭО получают основы необходимой консистенции. Так, например, применение находят основы состава: ПЭГ-400 - 80 частей и ПЭГ-1500 - 20 частей (8:2).

Гели неорганических полимеров. К ним относятся гели бентонитовых глин. Бентонит - природный неорганический полимер. Имеет сложный состав и представлен в основном алюмогидросиликатами. Местонахождение бентонитовых глин - Кавказ, Таджикистан.

Бентониты способны набухать в воде, значительно увеличиваясь в объеме в 2-17 раз. Натриевые формы бентонита обладают большей способностью к набуханию, хорошо наносятся на кожу и удаляются с нее, обладают хорошей адсорбционной способностью. Способность бентонита при добавлении воды быстро превращаться в гель делает возможным использование его для приготовления сухих концентратов: для получения мази к порошку добавляют рассчитанное количество воды и перемешивают.

Гидрофильно-липофильные основы - это искусственно созданные композиции, обладающие как липофильными, так и гидрофильными свойствами.

В зависимости от наличия или отсутствия в основе воды они делятся на абсорбционные и эмульсионные.

Абсорбционные основы не содержат воды, но способны ее воспринимать и состоят, как правило, из двух компонентов: гидрофобной мазевой основы и ПАВ. Из группы абсорбционных гидрофобных основ применение находят: ланолин-вазелиновая основа в соотношении 1:9 и 4:6, ланолин безводный и др. Примером абсорбционной основы служит основа состава: спирты шерстного воска - 6%, вазелин - 10%, церезин - 24%, вазелиновое масло - 60%.

Эмульсионные основы отличаются от абсорбционных тем, что содержат в своем составе и воду. Наиболее простые по составу эмульсионные основы включают в себя как минимум три компонента: эмульгатор, гидрофобное вещество и воду. Эмульсионные основы могут быть двух типов: м/в и в/м.

Эмульсионные основы благодаря своеобразной структуре дают возможность вводить лекарственные вещества как в водную, так и масляную фазу. Мазь, приготовленная на эмульсионной основе, имеет малую вязкость, легко наносится на кожу, легко с нее удаляется, имеет привлекательный вид, обладает про-

тивовоспалительной активностью и охлаждающим эффектом, в большей мере, чем другие, способствуют проявлению терапевтического эффекта лекарственного препарата. Однако данные основы при хранении имеют тенденцию к потере воды за счет ее испарения, что в свою очередь приводит к изменению консистенции мазей. Примером основы типа м/в может служить композиция, содержащая эмульгатор N 1 (15%), глицерина (5%), коричневого спирта (0,15%) и воды (77,85%) и консистентная основа, состоящая из вазелина (60%), воды (30%), эмульгатора Т-2 (10%). Эмульсионные композиции перспективная группа основ, имеющая тенденцию к расширению.

Приведенный перечень основ для мазей не исчерпывает всего их многообразия. Ассортимент основ постоянно меняется. Фармакопея XI издания для приготовления мазей рекомендует использовать разрешенные к медицинскому применению основы из различных групп. Мази изготавливают на основе, указанной в частных статьях.

При экстемпоральном изготовлении мази, в случае отсутствия указания в рецепте, основу подбирают с учетом физико-химической совместимости компонентов и цели назначения.

Характеристика мазевых композиций и их компонентов подробно описаны в учебных руководствах по технологии лекарственных форм.

Характеристика мазей как дисперсных систем

Учитывая характер распределения лекарственных веществ в основе и природу основы, мази подразделяют на две группы: гомогенные и гетерогенные.

Гомогенные мази состоят из взаиморастворимых, смешивающихся ингредиентов и подразделяются на: мази-растворы, мази-сплавы, экстракционные мази.

Мази-растворы образуются при растворении камфоры, ментола, фенилсалицилата и др. жирорастворимых веществ в липофильных основах – вазелине, восках, ланолине, или водорастворимых веществ – новокаина, димедрола, эфедрина гидрохлорида в гидрофильных основах (гелях МЦ, ПЭО, На-КМЦ и др.). Концентрация лекарственного вещества не должна превышать предела его растворимости в данной основе. Примером может служить камфорная мазь 10% на гидрофобной основе состава: вазелина (54%), парафина (8%), ланолина безводного (28%).

Мази-сплавы получают путем сплавления углеводов, жиров, смол, восков и т.д. К ним относятся спермацетовая мазь, нафталиновая мазь состава: нафталиновой нефти (70%), парафина (18%), петролатума (12%).

Экстракционные мази получают путем экстрагирования растительным маслом лекарственного растительного сырья с последующим загущением аэросилом, воском, парафином, ланолином безводным до необходимой консистенции.

Гетерогенные мази подразделяются на суспензионные, эмульсионные, комбинированные. В состав **суспензионных мазей** входят лекарственные вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде. Примером таких мазей являются: мазь цинка оксида 10%, мазь метилурациловая 10%, мазь стрептоцидовая 10%, мазь серная простая 33% и др.

В виде суспензий вводят водорастворимые лекарственные вещества, выписанные в количествах более 5%; вещества, разлагающиеся в присутствии воды (пенициллин и др.), а также цинка сульфат, резорцин (кроме глазных мазей).

Эмульсионные мази характеризуются наличием жидкой дисперсной фазы, не растворимой в основе. В качестве дисперсной фазы могут быть как жидкости (настойки, перекись водорода, жидкость Бурова, адреналина гидрохлорид и др.), так и растворы лекарственных веществ (соли алкалоидов и др.). Такие вещества как колларгол, протаргол, растительные экстракты обязательно вводят в мази в виде водных растворов, иначе они не оказывают терапевтического действия. Примером эмульсионной мази является мазь «Календула» состава: настойки календулы 10,0, эмульсии консистентной вода / вазелин 90,0.

Комбинированные мази содержат различные по своей природе лекарственные и вспомогательные вещества. При их изготовлении руководствуются принципами изготовления мазей отдельных типов.

Технология мазей

Правила введения лекарственных веществ в основу

1. Если количество вещества, нерастворимого в основе, составляет до 5% по отношению к массе мази, то его растирают с родственной основой жидкостью (вазелиновое, растительное масло или вода). Для достижения лучшего эффекта диспергирования количество жидкости должно быть равно $\frac{1}{2}$ массы лекарственного вещества (правило Дерягина).

2. Если количество вещества, нерастворимого или труднорастворимого в основе составляет более 5% по отношению к массе мази, то вещество растирают с частью расплавленной основы по правилу Дерягина, затем добавляют остатки основы.

3. Суспензионные мази, содержащие более 25% твердых лекарственных веществ называются пастами. Например, салицилово-цинковая паста состава: салициловой кислоты 2,0, цинка оксида 25,0, крахмала 25,0 и вазелина 48,0.

Пасты изготавливаются по правилу (2), только основу расплавляют всю и добавляют ее в два приема.

4. Вещества, растворимые в воде, растворяют в минимальном количестве воды (несколько капель), а затем частями добавляют мазевую основу, энергично перемешивая пестиком до однородного состояния. Медицинские растворы, настойки добавляют частями к готовой мази в последнюю очередь.

5. Сплавление компонентов основы в мазах-сплавах начинают с более тугоплавкого вещества, добавляя остальные вещества по мере уменьшения температуры их плавления. Полученный сплав перемешивают до полного охлаждения.

6. Вязкие пахучие (винилин, скипидар), красящие вещества (ихтиол, деготь) добавляют к готовой мази в последнюю очередь.

Производство мазей на фармацевтических предприятиях

Производство мягких лекарственных форм сосредоточено на специализированных фармпредприятиях и осуществляется по утвержденным регламентам в соответствии с ФСП на данный препарат под торговым названием. Фармакопейная статья предприятия (ФСП) – это стандарт качества лекарственного средства.

Особенности заводского производства мазей:

- 1) многотоннажность;
- 2) возможность использования сложных композиций основ (до 12 компонентов);
- 3) автоматизация и механизация производства;
- 4) высокое качество выпускаемой продукции.

Контроль за осуществлением производства осуществляется на каждой технологической стадии, что способствует повышению качества выпускаемой продукции, предотвращает материальные потери.

Производство мазей в условиях фармацевтических предприятий складывается из следующих стадий:

- подготовка лекарственных веществ и основы (ВР.1- вспомогательные работы);
- введение лекарственных веществ в основу (ТП.2 – технологический процесс производства);
- гомогенизация мази (ТП.2.1);
- фасовка, упаковка, маркировка (УМО.3).

Подготовка лекарственных веществ заключается в их измельчении, просеивании, смешивании, если нужно. Для этой цели используют измельчители различной конструкции, ситовые механизмы, смесители.

Подготовка основы включает процессы растворения или сплавления ее компонентов с последующим фильтрованием. Плавящиеся основы и их компоненты /вазелин, ланолин, воск и др./ расплавляют в электрокотлах или котлах с паровыми рубашками, с помощью паровой иглы или электропанели. Фильтрование основ проводят через друк-фильтры.

При изготовлении эмульсионных основ ПАВ вводят в ту фазу, в которой оно более растворимо. Эмульгирование проводят в реакторе с мешалкой или барботированием фильтрованного воздуха. Введение лекарственных веществ в основу осуществляется в зависимости от их физико-химических свойств. Добавление твердых лекарственных веществ или их растворов осуществляется при постепенном перемешивании в реакторах с паровой рубашкой или электрическим обогревом. Реакторы снабжены мешалками: якорной, планетарной, рамной, которые обеспечивают хорошее перемешивание.

В небольших производствах используют тестомесильные машины.

Гомогенизация мазей. При перемешивании больших количеств мази в котлах часто не удается добиться необходимой степени дисперсности лекарственных веществ в мазах. Поэтому мази в заводских условиях подвергают гомогенизации.

Для гомогенизации мазей в производстве используют жерновые мельницы, валковые мазетерки.

Существенно интенсифицировать процессы изготовления эмульсионных, суспензионных, комбинированных мазей можно путем применения РПА - роторно-пульсационных аппаратов. В работе РПА сочетаются процессы измельчения, диспергирования, перемешивания, гомогенизации, что приводит к значительной экономии времени, электроэнергии, снижению материальных потерь.

Схемы аппаратов и принцип работы приведены и описаны в учебных руководствах, например, "Технологии лекарственных форм" под ред. Л.А. Ивановой, 1991 и др.

6. Оценка качества и стандартизация мазей

В условиях аптеки осуществляется - органолептический контроль (цвет, запах); определение степени дисперсности твердых частиц по методике ГФ XI изд. микроскопическим методом. Проводят определение заданной массы мази, выборочно – качественное и количественное содержание действующих веществ /при наличии методик количественного определения (приказ № 214).

На фармацевтических предприятиях обязательной является качественная идентификация и количественное определение лекарственного вещества, определение заданной массы, определение степени дисперсности частиц по методике ГФ XI. Иногда в соответствии с нормативно-технической документацией определяют значение рН мазей (рН водных извлечений). Обязательным является определение микробиологической чистоты.

Фасовка и упаковка

Небольшие количества мазей помещают в баночки из стекла или полистирола емкостью от 10,0 до 100,0 с навинчивающимися крышками из полимерных материалов. Расфасовывают с помощью наполнительной машины, применяемой для фасовки кремов и других машин-дозаторов (УФМ-2).

Удобной упаковкой для мазей могут быть тубы. Они изготавливаются из алюминия определенных марок или полимерных материалов. Внутренняя поверхность металлических туб должна быть покрыта лаком, а наружная – эмалевой краской, на которую наносится маркировка. Металлические тубы могут быть различной емкости (от 2,5 до 40,0).

В качестве полимерных материалов для изготовления туб используют: полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид и др. Носик тубы закрывают колпачком-бушоном. На заводах для наполнения туб используют тубонаполнительные машины или машины-дозаторы.

Для удобства применения глазных, вагинальных, уретральных и ректальных мазей в пеналы с тубой вкладывают наконечники, изготовленные из пластмассы, которые после снятия бушона навинчивают на тубу.

Стабильность мазей и хранение

Под химической стабильностью подразумевают отсутствие взаимодействия лекарственных веществ и основы, устойчивость к факторам внешней среды, в частности, к процессам окисления. Об устойчивости к процессам окисления судят по изменению перекисных, кислотных чисел.

Для предотвращения процессов окисления к мазям добавляют разрешенные к применению антиоксиданты: бутилоксианизол (БОА), бутилокситолуол (БОТ), α -токоферол и др.

Под физико-химической стабильностью подразумевают способность мази не изменять своей консистенции, не выделять жидкую фазу или твердые частицы суспендированных лекарственных веществ, не расслаиваться. Определяют различные показатели, например, коллоидную стабильность мази, т.е. способность мази не выделять "масло" и др.

Согласно требованиям ГФ XI изд. лекарственные средства не стерилизуемые в процессе производства (в том числе мази), должны быть испытаны на микробиологическую чистоту, которая включает определение жизнеспособных бактерий, грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных формах. Для предотвращения микробной контаминации в мази добавляют консерванты (кислота сорбиновая, нипагин, нипазол).

Хранят мази в прохладном, защищенном от света месте. Следует строго соблюдать условия хранения мазей. Неблагоприятно сказывается на качестве мазей влага, свет, перепад температуры и др.

Сроки и условия хранения мазей указаны в нормативной документации: мази заводского производства хранят до 2-х и более лет в зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ. Большинство мазей аптечного производства хранят 10 суток.

Понятие о реологических свойствах мазей

В процессе производства и использования мазей важное значение имеет их консистенция, влияющая на характер течения массы, сопротивление при перемешивании мази, способность размазываться на коже, высвобождать лекарственные вещества.

Консистенция – это комплекс реологических свойств: напряжение сдвига, вязкость, тиксотропия.

Реология - наука о текучести веществ. Она рассматривает вопросы деформации и течения легкодеформируемых материалов.

Предельным напряжением сдвига называется то минимальное усилие, которое вызывает необратимую деформацию мази, после чего она приобретает постоянную вязкость и начинает течь. Предельное напряжение сдвига определяет сила, выраженная в дин/см^2 (Па) и направленная тангенциально к плоскости смещения. Чем выше значение этой величины, тем труднее мазь намазывается. Это важная характеристика мазей и мазевых основ, поскольку она определяет удобство применения мазей. Напряжение сдвига характеризует способность мази оказывать сопротивление при размазывании, способность выдавливаться из тубы, дозаторов и т.д.

Вязкость. Вязкостью или внутренним трением называется сопротивление жидкости передвижению одного слоя относительно другого под действием внешних сил.

Для многих жидкостей (спирт, вода, глицерин, растительные и минеральные масла, низкомолекулярные ПЭО, твины), называемых в реологии ньютоновскими, вязкость является константой, зависящей от температуры и давления. Такая вязкость называется динамической.

Системы, у которых вязкость зависит от режимов деформирования (скорость и напряжение сдвига), называются аномально-вязкими или неньютоновскими (мази, линименты, пасты). В этом случае вязкость называют эффективной. Характерным признаком для мазей является наличие структуры. Чем больше вязкость, тем большее следует приложить напряжение (деформирующую силу), чтобы преодолеть внутреннее сопротивление системы, разрушить внутреннюю структуру. От вязкости зависит скорость и глубина всасывания лекарственных веществ. Поэтому совершенно необходимо измерение этой величины. С повышением температуры прочность и вязкостные свойства основ и мазей резко снижаются, а при низких температурах – повышаются. Путем изменения температурного режима можно регулировать процесс формирования мазей, определять оптимальные условия для хранения.

Тиксотропия – это изотермическое обратимое превращение золя в гель и наоборот, обусловленное механическим воздействием, например, при перемешивании. Вслед за устранением этого воздействия си-

система стремится восстановить свою структуру. Кривая течения системы (в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига) дает гистерезисную петлю – «кривая особой конфигурации»; для построения графика нужны данные приборов (вискозиметры, ГФ Х1, Т.1) и специальные расчеты.

Почти все гидрофильные основы имеют ярко выраженные тиксотропные свойства, которые выражаются в том, что при перемешивании структура разрушается и изменяется консистенция при постоянной температуре, она становится почти жидкой. Если снять механическое усилие, прочность структуры восстанавливается (15-20 суток), но практически никогда не достигает первоначального уровня.

10. Высвобождение лекарственных веществ из мазей

На скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из мазей оказывают влияние такие факторы, как физико-химическое состояние лекарственных веществ, их концентрация, природа основы, технологический процесс изготовления мази.

Скорость высвобождения лекарственных веществ из мазей изучается методами “in vitro” и “in vivo” на стадии научной разработки.

Модельные методы “in vitro” основаны на диффузии действующих веществ из мазей в какую-либо среду. Диффузия может быть прямая или через полупроницаемую пленку. При прямой диффузии средой может служить агаровый или желатиновый гель, в которые добавляют реактивы, взаимодействующие с диффундирующим лекарственным веществом и определяют величину его диффузии. Так, например, определение антимикробной активности антибиотиков проводят методом диффузии в агар путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов. При диффузии через полупроницаемую мембрану в качестве последней используют пленки животного, растительного происхождения или синтетические, имитирующие кожу; в качестве диализной среды – воду, физиологический раствор, плазму крови. На пленку помещают мазь и через определенные промежутки времени определяют количественное содержание продиффундировавшего в жидкость лекарственного вещества.

Определение биологической доступности мазей “in vivo” проводят на животных различными методами:

- методы обнаружения лекарственных веществ или их метаболитов в биожидкостях организма (моче, крови, слюне и др.)
- методы, основанные на регистрации реакций организма на вводимые через кожу лекарственные вещества (изменение дыхания, наступление фазы сна, рефлекторные реакции).
- методы, основанные на исследовании содержания количества лекарственного вещества на месте аппликации мази и другие методы.

Данные, полученные при изучении мазей по высвобождению лекарственных веществ “in vivo” могут служить определенным ориентиром и не всегда коррелируют с результатами исследования мазей в опытах “in vitro”.

12. Пути совершенствования мазей

В области совершенствования мазей выделяют следующие направления:

- создание мазей новых лекарственных препаратов;
- совершенствование качества известных мазей путем подбора более рациональной основы;
- расширение ассортимента мазевых основ (поиск новых вспомогательных веществ с заданными свойствами);
- разработка новых способов изготовления мазей;
- разработка современных методов оценки качества мазей;
- совершенствование упаковочных средств для мазей;
- повышение стабильности мазей.

Рациональной формой отпуска является изготовление одноразовой упаковки, особенно для глазных мазей, мазей с антибиотиками, легко окисляющимися препаратами.

Мази можно упаковывать в резервуар, снабженный скользящим поршнем, шток которого перемещается с помощью винтового механизма.

ЛЕКЦИЯ 51

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Анализ имеющихся в литературе сведений о роли лекарственной формы в современной фармакотерапии свидетельствует о том, что успешно подобранные лекарственные формы позволяют максимально использовать действие лекарственных средств при минимальных побочных эффектах. Наиболее предпочтительными в настоящее время являются интраназальный и трансдермальный пути введения лекарственных средств.

В последние годы наибольшее распространение и коммерческий успех среди различных систем доставки лекарственных веществ получили - трансдермальные терапевтические проводящие системы.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) - это дозированная мягкая лекарственная форма для наружного применения в виде пластырей или плёнок. ТТС - это системы с контролируемым высвобождением, которые способны непрерывно подавать в организм ЛС, со скоростью, создающей в кровотоке постоян-

ный уровень концентрации ЛС, близкий к минимальному терапевтическому уровню. По своей структуре трансдермальная терапевтическая система представляет собой пластырь. Пригодность лекарственного вещества для использования в форме ТТС определяется несколькими факторами, основным из которых являются его физико-химические свойства, обеспечивающие способность проникать через кожу в терапевтических дозах.

Для некоторых лекарств трансдермальная доставка является единственным способом введения. Для некоторых - альтернативой парентеральному и пероральному введению. Причем альтернативой весьма привлекательной. Хотя бы потому, что в сравнении с пероральным приемом трансдермальное введение обеспечивает более быстрое действие препарата и помогает избежать проблем, связанных со снижением его активности в результате первого пассажа и желудочного метаболизма. Мало того, при таком введении появляется возможность снизить частоту назначения лекарства, уменьшить необходимые дозы и при этом избежать колебаний его концентрации в крови, а при развитии нежелательных реакций - немедленно прекратить лечение. К тому же трансдермальное введение намного удобнее для пациентов. Особенно страдающих хроническими заболеваниями, требующими постоянного медикаментозного лечения. Однако, несмотря на все преимущества трансдермальных пластырей, обеспечивающих необходимый эффект путем проникновения действующего вещества через неповрежденную кожу, в России таких лекарственных форм очень мало, в основном, их производят во Франции, Германии, Японии, Швеции.

Достоинства и недостатки трансдермального пути введения

По сравнению с традиционными лекарственными формами трансдермальные терапевтические системы обладают следующими преимуществами:

- быстрое наступление системного действия по сравнению с пероральным введением;
- возможность защиты лекарственного вещества от разрушения в желудочно-кишечном тракте;
- отсутствие раздражающего действия на ЖКТ;
- возможность продлить срок действия лекарственных веществ, имеющих малое время полураспада;
- позволяют уменьшить колебания концентрации лекарственных веществ, снижая тем самым риск развития побочных эффектов;
- безболезненное введение, которое может быть прервано в любой момент;
- снижение риска передозировок;
- облегчение лечения детей и больных в бессознательном состоянии;
- безопасность лечения, так как вся доза находится вне организма.
- экономичность (целенаправленное использование лекарственных субстанций позволяет снизить необходимое их количество в 100 (иногда - в 1000 раз) при сохранении эффекта, что делает лечение дешевле, а уникальные препараты - доступнее).

Вместе с тем, существуют и ограничения в применении ТТС:

- возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей.
- необходимо больше времени для начала действия лекарственного препарата по сравнению с инъекционными формами.
- только небольшой процент лекарственных веществ может проникнуть в кожу из пластыря. Это означает, что лишнее количество лекарственного вещества должно быть изготовлено и введено в систему, что приводит к увеличению стоимости системы.
- трансдермальная система доставки лекарственных препаратов может быть использована только для достаточно сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз, и для веществ, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтически эффективном количестве.

Механизм проникновения лекарственных веществ через кожу

Механизм проникновения экзогенных веществ через кожу является сложным, многообразным процессом, который связан со сложным морфологическим строением кожи. Кожа является полифункциональным мембранным образованием. И в настоящее время уже нет сомнений, что она весьма доступна к действию лекарственных средств и позволяет использовать комбинированное воздействие на различные участки тела больного. Лекарственные вещества проникают в организм через кератиновый слой кожи путем абсорбции, частично через волосяные фолликулы и сальные железы, растворяясь в воде и жирах, подвергаясь при этом сложным физико-химическим изменениям. Неповрежденный кератиновый слой выступает в роли депо, из которого лекарственные препараты проникают глубже в кожу.

Таким образом, основным путем проникновения в кожу экзогенных продуктов является роговой слой. Через волосяные фолликулы, протоки сальных и потовых желез, что составляет менее 1% поверхности кожи, проходит от 0,01% до 0,1% от веществ, проходящих через роговой слой.

Установлено, что через неповрежденную кожу проникают: кислота борная, железа хлорид, натрия хлорид, калия сульфат, кальция хлорид, йод, кортикостероиды, эфирные масла, касторовое, подсолнечное масла, витамины, алкалоиды растительного происхождения, синтетические антисептики, анальгетики, антигистамины, фенол, резорцин и ряд других химических веществ. Динитрохлорбензол проникает в кожу трансэпидермально и трансфолликулярно. Роговой слой кожи непроницаем для солей никеля, меди, а кобальт проникает через все ее слои. Среди благородных металлов самую высокую проникающую способность показал родий; ниже она была у палладия и самая низкая - у платины.

Существует множество факторов, изменяющих физико-химическое состояние кожного покрова и влияющих на его проницаемость для различных веществ:

- состояние водно-липидной пленки кожи;
- генетические и гормональные отличия;
- характер контактирующих веществ;
- использование пенетраторов (ускорителей всасывания);
- клеточная поверхность и реакция клетки;
- внешние факторы (УФ - облучение, климатические условия и др.);
- механическое повреждение кожи.

С учетом указанных факторов, в настоящее время введение лекарственных веществ через кожу и слизистую используется для оказания, как местного, так и резорбтивного воздействия в различных отраслях медицины: дерматологии, стоматологии, офтальмологии, гинекологии, кардиологии и др.

Для увеличения степени проникновения лекарственных веществ через кожу в последнее время изучаются различные факторы: аппликации нефти, мазута и УФ-облучения, применение диметилсульфоксида в сочетании с сосудорасширяющими средствами, модификация (в частности, стероидов), высокая степень липофильности лекарственных веществ является идеальным для их проникновения в верхние ороговевшие слои кожи.

В состав ТТС могут быть введены вещества, которые отвечают следующим требованиям:

- хорошая проницаемость через кожу (т.е. молекула вещества должна иметь сродство и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме),
- нейтральность молекул (т.к. заряд может препятствовать ее продвижению через гидрофобную среду),
- достаточная растворимость в гидрофобной и гидрофильной среде,
- молекулярная масса не должна превышать 500 Дальтон,
- высокая эффективность в небольших дозах,
- хорошая совместимость с кожей,
- пригодность для профилактического, длительного терапевтического применения или заместительной терапии

Таким образом, все ТТС, работают по принципу пассивной диффузии. Биологически активные соединения проникают через кожу или слизистую оболочку благодаря градиенту концентрации по обе стороны полупроницаемой мембраны, в качестве которой, в данном случае, выступает кожа (или слизистая).

Строение трансдермальных терапевтических систем

Трансдермальная терапевтическая система - это дозированная лекарственная форма, представляющая собой небольшого размера пленку диаметром 1,8 см и площадью 2,5 см². ТТС в основном выпускаются в форме пластырей, соответственно они должны отвечать параметрам, характерным для пластырей. Они должны обладать хорошей липкостью, плотно прилегать к коже и не раздражать ее. В составе трансдермальных терапевтических систем есть основа и лекарственное вещество.

Согласно характеристике данной в зарубежных фармакопеях, ТТС, как правило, состоят из следующих основных компонентов:

- Полимерный матрикс / Резервуар активных веществ. Полимеры являются основой пластыря, именно они контролируют процесс высвобождения активных ингредиентов. В настоящий момент используются натуральные полимеры (производные целлюлозы, хитозан и т.д.) и синтетические полимеры (полиакрилат, полипропилен и т.д.)
- Активные вещества - в зависимости от поставленной задачи могут быть разнообразными. Так в антицеллюлитных системах используется L-карнитин и кофеин, для достижения противоотечного эффекта экстракты водорослей и растений, для повышения упругости кожи и омолаживающих эффектов эластина, аминокислотные и пептидные комплексы.
- Энхансеры - повышают проходимость рогового слоя, взаимодействуя со структурными компонентами эпидермиса (протеинами, липидами).
- Адгезивный слой - обеспечивает тесный контакт между трансдермальной системой и поверхностью кожи. Он должен хорошо прилипать и держаться, но при этом легко сниматься, не причиняя травмы коже. Для этой цели широко используют полиакрилаты и силикон.
- Ламинат - должен обладать высокой гибкостью, пропускать кислород и не мешать испарению влаги. Из материалов предпочтительны винил, полиэтилен и полиэстер.
- Защитный слой - удаляется непосредственно перед нанесением трансдермального пластыря на кожу.

Рис. 2. Схема строения трансдермальных транспортных систем

ТТС делят на две группы: матричные и мембранные.

Мембранные ТТС состоят из непроницаемой подложки, резервуара с лекарственным веществом, мембраны, регулирующей высвобождение лекарственного средства и адгезивного (клеякого) слоя. Лекарственное вещество находится в резервуаре в виде суспензии в жидкости или геле. Резервуар располагается между непроницаемой подложкой и мембраной из пористой полимерной фольги, которая определяет скорость высвобождения лекарственного вещества.

1. Системы, ограниченные мембраной (так называемая система «равиоли»).

В системах этого типа резервуар лекарственного вещества заключен в плоскую камеру, произведенную из непроницаемой для вещества подложки и полимерной мембраны, ограничивающей скорость высвобождения. Молекулы вещества могут проникать только через эту полимерную мембрану, которая может быть микропористой или сплошной. На внешней поверхности мембраны может быть нанесен тонкий слой гипоаллергенного адгезивного полимера, совместимого с лекарственным веществом (например, силиконовый или полиакриловый клей), для обеспечения плотного контакта системы с кожей. Скорость высвобождения лекарственного вещества из подобной системы может быть подстроена путем изменения состава полимера, коэффициента проницаемости и толщины ограничивающей скорость высвобождения мембраны и адгезива. Примерами трансдермальных терапевтических систем служат нитроглицерин содержащие трансдермальные терапевтические системы, такие как Transderm-Nitro (Ciba), скополамин содержащие трансдермальные терапевтические системы, такие как Catapres (Boehringer Ingelheim).

В матричных ТТС лекарственное вещество помещается в матрицу, состоящую из геля или полимерной пленки. Высвобождение лекарственного вещества из такой системы определяется его диффузией из материала матрицы.

2. Адгезивные системы, контролируемые диффузией.

В этом случае резервуар лекарственного вещества формируется путем прямого диспергирования лекарственного вещества в адгезивном полимере и его последующего распределения путем отливки по плоскому листу непроницаемой для лекарственного вещества подложки. Для производства адгезивной системы высвобождения лекарственного вещества, контролируемой диффузией, на поверхность подложки наносятся слои не содержащего лекарственного вещества, ограничивающего скорость высвобождения адгезивного полимера постоянной толщины. Примерами трансдермальных терапевтических систем такого типа служат нитроглицеринсодержащие трансдермальные терапевтические системы, такие как Deponit (Pharma-Schwartz) и содержащие изосорбида динитрат трансдермальные терапевтические системы, такие как лента Frandol (Тоаеiuо). ТТС Deponit, матричная система, выполненная в виде полимерной пленки из полиизобутилена и смолистого вещества, которая нанесена на фольгу-подложку. Матрица состоит из 7-ми слоев. Каждый слой содержит различную концентрацию нитроглицерина, адсорбированного на лактозе, что позволяет поддерживать активную концентрацию в крови длительное время.

3. Системы дисперсионного типа с наполнителем.

В системах такого типа резервуар лекарственного вещества формируется путем приготовления гомогенной взвеси лекарственных веществ в гидрофильном или липофильном полимерном наполнителе. После этого полимер, содержащий лекарственное вещество, выплавляют в форме диска с определенной площадью поверхности и толщиной, который затем наклеивается на закупоривающую пластину в камере, сделанной из непроницаемого для лекарственного вещества материала. Адгезивный полимер распределяется по окружности, образуя клейкую полосу на диске с медикаментом. Примерами таких трансдермальных терапевтических систем служат нитроглицерин содержащие трансдермальные терапевтические системы, такие как Nitro-Dur (Key Pharmaceuticals).

4. Микрорезервуарные системы.

В системах такого типа резервуар лекарственного вещества формируется путем приготовления суспензии частиц лекарственного вещества в растворе водорастворимого полимера, а затем приготовления гомогенной взвеси в липофильном полимере с использованием высокой силы механического перемешивания, в результате чего формируется большое количество не подверженных выщелачиванию микроскопических сферических резервуаров лекарственного вещества. Термодинамически нестабильная взвесь быстро стабилизируется путем немедленного сшивания полимера на месте, в результате чего формируется полимерный диск с лекарственным веществом, который имеет постоянную площадь поверхности и фиксированную толщину. В полученной трансдермальной терапевтической системе диск с медикаментом находится в центре и окружен клейкой полосой. Примерами таких трансдермальных терапевтических систем служат нитроглицеринсодержащие трансдермальные терапевтические системы, такие как Nitrodisc (Searle). ТТС Nitrodisc характеризуется большим количеством микровключений из смеси нитроглицерина и лактозы в водном растворе ПЭГ-400. Размер включений составляет от 10 до 200 мкм. Они запрессованы в матрицу из полимерного кремнийорганического соединения.

В середине 90-х годов были разработаны ТТС принципиально нового типа действия. Так, ТТС американской фирмы Drug Delivery Systems, названной «Powerpatch». Система представляет собой пластырь, площадью 70 см², содержит два, изолированных друг от друга резервуара для действующего вещества. Один из резервуаров присоединен к катоду, а другой - к аноду. При нанесении системы на кожу под действием электрического тока происходит высвобождение лекарственного вещества. В этом случае повышается биодоступность лекарственной формы, так как электроток повышает проницаемость ороговевшего слоя кожи.

Специалистами фирмы Thera Tech (США) и Ciba Corporation разработана система трансдермальной доставки лекарственных веществ, не обладающих способностью проникать через кожу. Эта система представляет собой многокамерную конструкцию, в которой резервуар с лекарственным веществом отделен от активатора перегородкой, не проницаемой для обоих компонентов. Система активизируется непосредственно потребителем посредством нажатия на эту перегородку, которая разрушается. В результате этого лекарственное вещество смешивается с активатором, превращаясь в активную форму, способную проникать через кожу.

В отечественной фармакопее отсутствуют как общая, так и частные статьи на ТТС, что весьма затрудняет исследования в этом актуальном для фармации и медицины направлении. ТТС перспективны в онкологии, а также для лечения астмы, при контрацепции, для гормонозависимой терапии, для местной и даже общей анестезии. Отечественные трансдермальные системы представлены на фармацевтическом рынке России такими фирмами как «Биотехнология», «Алтай федеральный центр НПЦ», НПЦ «Лекбиотех» и то всего с одним наименованием каждая. Зарубежные трансдермальные терапевтические системы, в свою очередь, представлены такими фирмами как «Schwarz Pharma», «Janssen Pharmaceutica N.V.», «Schering», «Rhone-Poulenc Rorer», «SmithKline Beecham Consumer Healthcare», «Ciba-Geigy», «Searle», «Schering-Plough», «Rugby», «Novartis Pharma Services», «Grünenthal» и др. с достаточно широким ассортиментом трансдермальных пластырей, приносящих им огромный коммерческий успех.

Технология и способы приготовления трансдермальных терапевтических систем

Технология получения ТТС различных типов осуществляется с учетом оценки органолептических, структурно-механических показателей систем, а также параметров высвобождения действующих веществ из полученных при различных технологических условиях ТТС.

В качестве подложки, на которой крепится вся система, используются ткани, бумага, полимерные пленки, металлизированные покрытия, т.е. вещества, непроницаемые для лекарственных веществ и воды. Резервуар, т.е. слой, в котором находится действующее вещество, состоит из носителя, в качестве которого используют различные полимерные материалы. В качестве веществ, способствующих растворению лекарственных веществ, применяют этанол, воду очищенную, диметилсульфоксид, метиловый эфир этиленгликоля, глицеринмоноолеат или церинтриолеат.

В качестве мембран применяют различные полимерные пленки, способствующие дозированному выходу лекарственного вещества из резервуара и ткани, полученные из полипропилена, сополимера этилена винилацетата, блоксополимеров, силиконовые смолы и другие, например диализная мембрана из синтетически модифицированной целлюлозы. Они применяются с лекарственными веществами, проникающими через кожу в общий кровоток. Лекарственные вещества диффундируют через оболочку, эпидерму и, естественно, через кожу в кровяное русло. Таким образом, лекарственное вещество поступает постепенно, уменьшается его побочное действие.

В качестве промоторов пенетрации, способствующих проникновению активных лекарственных средств или других биологически активных веществ через кожу, используется высокодисперсный диоксид кремния, предпочтительно в форме Aerosil®200 и / или Aerosil®972. Такой пластырь может быть выполнен в виде матричной системы или мембранной системы с резервуаром. Содержание высокодисперсного диоксида кремния в адгезивном слое пластыря может составлять 0,1-10 мас.%, предпочтительно 2-5%. Дополнительно используют этанол (преимущественно) или олеиновую кислоту (5-10%); также могут быть использованы и другие известные ускорители пенетрации: 1,2 - пропандиол, полиэтиленгликоль, ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, их эфиры и соли, сульфоксиды и прочие соединения.

Биологически активные агенты в такой ТТС могут быть разнообразными лекарственными средствами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, для заместительной гормональной терапии, для лечения эпилепсии, болезни Паркинсона, болевых симптомов, расстройств памяти, никотиновой зависимости и других заболеваний. Пригодными биологически активными агентами могут быть, например, антихолинергические и антигистаминные средства, нейролептики, антидепрессанты, анальгетики, симпатомиметики, антикоагулянты, кардиоваскулярные препараты и прочие лекарственные средства.

Однако использование высокодисперсного диоксида кремния (аэросила) может привести к неблагоприятным последствиям, связанным с обезвоживанием (высушиванием) кожи. Кроме того, установленная способность аэросила ускорять проникновение через кожу лекарственных средств дополняется использованием известных промоторов пенетрации, например этанола, который также может оказывать и побочное отрицательное воздействие на кожу, что существенно ограничивает широкий спектр специфической активности ТТС.

Применяются также глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$. Глицераты кремния получают взаимодействием тетраэтоксисилана с избытком глицерина в присутствии катализатора - тетрабутоксититана; глицерогидрогели образуются при взаимодействии глицератов кремния с водными растворами электролитов. Полученные соединения нетоксичны, проявляют высокую пенетрирующую активность, обладают местным антимикробным действием различной степени выраженности и могут быть использованы как в виде самостоятельных средств для местного применения, так и в качестве физиологически активной основы трансдермальных терапевтических систем с возможным широким спектром применения в медицине. Однако невысокое содержание кремния в составе средства, особенно в гидрогелях, недостаточно для проявления выраженного самостоятельного лечебного эффекта. Введение метильных групп в молекулярную структуру глицератов кремния положительно сказывается как на транскутанной активности соединений, так и на активизации их ранозаживляющего и регенерирующего действия, так как приводит к увеличению количественного содержания кремния и, кроме того, замедляет процессы гидролиза и связывания кремния в неактивную дисперсную фазу (при образовании гидрогелей). Введение метильных групп, кроме того, повышает липофильность молекулы, что способствует трансмембранному переносу кремния через билипидный слой клеточных мембран, т.е. усиливает транскутанную активность.

Макромолекулярные терапевтические системы являются своеобразной лекарственной формой пролонгированного действия. В основе их функционирования лежат относительно невысокие скорости диффузии. Для решения проблемы пролонгации действия лекарственного вещества использованы 2 подхода. Первый заключается в том, что уменьшение диффузии низкомолекулярного лекарственного вещества достигается путём химического связывания его с макромолекулой носителя. В этом случае увеличение времени лечебного воздействия на организм лекарственного вещества определяется медленной диффузией макромолекулы и связанных с ней молекул лекарственного вещества. Второй подход - регулирование диффузии активного вещества путём включения в полимерную полупроницаемую оболочку, который широко принят в области создания препаратов пролонгированного действия.

Примером состава основы, используемой для получения матричных ТТС является желатиновая основа следующего состава

Совершенно новая технология изготовления трансдермальных пластырей предложена компаниями «Hewlett-Packard» и ирландским производителем медицинского оборудования «Crospon». Разработанный ими трансдермальный пластырь оснащен микроиглами, проникающими в верхний слой кожи (аналогичная технология используется в картриджах струйных принтеров). Использование этой технологии существенно уменьшает дискомфорт, по сравнению с традиционными подкожными иглами, позволяет расширить спектр вводимых через кожу фармацевтических и биологических препаратов, отчасти решает проблему утилизации использованных металлических игл. Пластырь позволяет вводить лекарство в верхний слой кожи пациента и точно контролировать дозировку и время введения. Кроме того, он содержит информацию о том, какие лекарства и в каких дозах были получены пациентом ранее, об активационных механизмах и внутренних механизмах предотвращения негативных последствий взаимодействия различных лекарств. В настоящее время ряд фармацевтических компаний на основе этой технологии разрабатывают пластыри для вакцинации.

Примеры и актуальность использования ТТС при лечении различных заболеваний

Сердечнососудистые лекарства.

Терапия стенокардии и гипертонии обычно длится в течение многих лет. При лечении этих заболеваний очень важна комплаентность пациентов, поэтому трансдермальные формы лекарств столь необходимы. Нитроглицерин используется уже более века, но его короткий период полувыведения требует частого назначения. Трансдермальное назначение позволяет поддерживать необходимую системную концентрацию в крови в течение 12-14 ч.

Другим сердечнососудистым препаратом в форме ТТС является клонидин (клофелин), который используется для терапии мягкой / умеренной гипертонии. Оральное назначение клонидина требует 2-3-разового приема, а его трансдермальная форма позволяет назначать один пластырь на 7 дней. Также ТТС позволяет поддерживать равномерную дозировку в плазме крови в течение 7 дней, в то время как при оральном приеме концентрация меняется «пилообразно». В России клонидин в форме ТТС пока не применяется.

Заместительная гормональная терапия.

Для заместительной гормональной терапии используются два лекарственных препарата - эстрадиол и тестостерон. Эстрадиол используется для терапии симптомов, связанных с менопаузой. При оральном назначении эстрадиола большая его часть превращается в печени в малоактивный метаболит - эстрон. Трансдермальная доставка эстрадиола поддерживает желательный физиологический уровень баланса эстрадиола / эстрона. К тому же при использовании этой формы препарата концентрация его в крови составляет 1/6 часть от введенной дозы, в отличие от 1/20 концентрации при оральном приеме. ТТС с эстрадиолом может высвобождать эстрадиол до 7 дней.

Другой препарат - тестостерон - используется в заместительной гормональной терапии мужского гипогонадизма. В России ТТС для заместительной гормональной терапии пока не применяются.

Заместительная терапия никотиновой зависимости.

Эффективная помощь при прекращении курения - замещение никотина - требует использования медицинских препаратов, содержащих никотин. Жевательные резинки с никотином существуют уже более 20 лет. Однако жевательные резинки обеспечивают неравномерную доставку никотина и ассоциируются с окрашиванием зубов, неприятным вкусом, зубной болью, стоматологическими проблемами и желудочно-кишечными расстройствами. Трансдермальная доставка никотина обходит эти потенциальные проблемы и обеспечивает легкость применения. К тому же одна аппликация поддерживает постоянный уровень никотина в крови в течение 24 ч.

Анальгетики.

Трансдермальная доставка анальгетиков для терапии хронической боли является важной альтернативой для перорального и внутривенного назначения. Например, длительное 3-дневное действие трансдермальной формы фентанила. Эта форма обеспечивает купирование хронической боли у онкологических пациентов, а также позволяет избежать затрат на 3-4-разовое введение инъекций морфина, на вызов медицинской сестры, бригады скорой помощи, назначения противорвотных средств, на расходные материалы, а также другие материальные и нематериальные затраты родственников, и ликвидации некоторых неблагоприятных реакций морфина.

Потенциальные технологии усовершенствования трансдермальных терапевтических систем
трансдермальный лекарственный кожа технология

Доставка лекарств через кожу подчинена существенным взаимосвязям, которые ограничивают общее применение этой технологии. Сегодня исследуется много подходов, чтобы преодолеть барьерные свойства кожи и улучшить возможности применения трансдермальных терапевтических систем. Чтобы достичь нового уровня, необходимо разработать технологии, посредством которых проницаемость лекарственного средства могла бы стать обратимой, предсказуемой и контролируемой. Усилия по усовершенствованию технологий делятся на три категории: химические, биохимические и физические.

Усовершенствование химических составляющих трансдермальных систем

Химическое усовершенствование трансдермальных систем доставки лекарственного средства ведет к использованию внешних химических субстанций, для того чтобы помочь лекарствам проникнуть через кожный барьер, путем разрушения упорядоченной структуры межклеточного жирового слоя. Эта модификация ведет к улучшению текучести этого слоя и растворимости лекарства в роговом слое. Многочисленные химические соединения использовались или оценивались по их способности расширить проникновение молекул лекарственного средства сквозь кожу. Они расположены следующим образом: от многоатомных спиртов до жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот к терпенам. Несмотря на перспективы химических веществ, усиливающих проникновение молекул лекарств через кожу, лишь немногие из них использовались в коммерческих трансдермальных системах доставки, главным образом из-за затрат, связанных с регулирующими регистрационными требованиями (доказательство увеличения проникающей способности; исследования их краткосрочной и долгосрочной безопасности и токсичности).

Фармацевтические компании достигают все большего понимания механизмов действия химических «веществ-усилителей» и их продолжительных и кратковременных эффектов, эти средства будут шире использоваться, потому что они позволяют обеспечить наилегчайший путь усовершенствования трансдермальных систем.

Усовершенствование биохимических составляющих трансдермальных систем

При биохимическом усовершенствовании молекула лекарственного средства подвергается кратковременному физико-химическому изменению, которое облегчает ее движение через роговой слой. Измененная молекула лекарственного средства (пролекарство) терапевтически неактивна. После проникновения в роговой слой она подвергается гидролитической или ферментативной биотрансформации, чтобы восстановить исходное терапевтически активное лекарственное вещество. Возможность применения этого подхода была доказана с различными лекарствами. Однако эта область разработок все еще находится на ранней стадии развития, и пока не существует коммерческого использования таких трансдермальных систем доставки лекарственного средства, но этот подход скоро будет разработан. Разработчик нового пролекарства должен будет собрать всю информацию, связанную с безопасностью, токсичностью и эффективностью, необходимыми для регистрации препарата. Стоимость и время, которые нужно затратить на это, оказываются значительными.

Еще один вариант - использование везикул жира, сохраняющих лекарственные средства (подобно липосомам), которые могут проникать сквозь кожу и самостоятельно депонироваться в роговом слое. Там они могут действовать как системы с контролируемым высвобождением.

Исследовательские усилия по расширению эффективности жировых везикул все еще находятся на ранних стадиях изучения. Однако многие парентеральные системы, использующие жировые везикулы, уже много лет применяются на практике. Такие везикулы были хорошо изучены, и значительная информация относительно их безопасности, токсичности и способности к биологическому распаду уже доступна. Если молекула лекарственного средства была просто инкапсулирована, без изменения физических или химических свойств, то при регистрации таких трансдермальных форм потребуется меньше формальностей. Следовательно, этот подход расширения применения является многообещающим.

Усовершенствование физических свойств

При физическом усовершенствовании трансдермальных систем доставки лекарственных средств внешние стимулы или сила, используемая для проведения лекарственного средства через кожу, особенно через самый наружный слой. Внешние силы производят обратимые физические изменения в пределах рогового слоя. Используются три подхода: ионофорез, сонофорез и электрофорез. Эти подходы могут позволять трансдермальным системам доставлять большие ионные молекулы пептидов или белков, которые не могут быть доставлены пассивной диффузией сквозь кожу. К тому же уровень доставки хорошо контролируется величиной и продолжительностью внешних стимулов. Наконец, как и в случае с парентеральными препаратами, начало действия лекарства очень быстрое из-за относительно короткого времени, необходимого для того, чтобы лекарство попало в кровь. Быстрое начало действия очень важно для терапии раковых болей, диабета и других состояний.

Ионофорез - использование внешнего электрического тока для того, чтобы транспортировать заряженную молекулу сквозь кожу. В этом процессе, который уже известен более ста лет, ионная молекула несет заряд через мембрану кожного барьера, чтобы замкнуть цепь. В настоящее время проводится много исследований, изучающих использование этой методики для доставки больших молекул лекарственных средств или наркотиков, для купирования раковой боли.

Сонофорез использует ультразвуковые волны для того, чтобы разорвать роговой слой и вызвать раскрытие пор, что облегчает транспорт лекарственных молекул. Хотя возможность такого подхода была доказана,

системы доставки лекарственного средства, использующие сонофорез, все еще находятся на ранней стадии развития, а коммерческое использование не ожидается в ближайшем будущем.

Электрофорез использует высоковольтный миллисекундный импульс для создания транзитных путей сквозь роговой слой, чтобы облегчить проникновение больших молекул лекарственного средства. Возможность применения этого подхода была доказана. Однако методы доставки лекарственного средства, использующие эту технологию, все еще находятся на ранней стадии развития, а огромное количество проблем с безопасностью еще не разрешены, т.к. электрофорез использует высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи.

Несмотря на тесную физико-химическую взаимосвязь, трансдермальная доставка лекарственного средства имеет большие перспективы как альтернатива перорального и внутривенного назначения. Возможность управляемо ввести определенное количество лекарственного средства в течение продолжительного периода времени сделает привлекательными ТТС для пациентов, страдающих от хронических состояний, особенно для терапии хронических болей у онкологических больных, а также для лечения астмы. Кроме того, эти системы могут использоваться для гормонозаместительной терапии и контрацепции. В силу того, что трансдермальная доставка является простой в назначении, этот подход будет особенно привлекательным для пожилых пациентов, где комплаентность является одной из важных проблем.

В области гормонозаместительной терапии и контрацепции разработчики лекарственных средств пытаются использовать новые трансдермальные системы доставки для введения нескольких гормонов одновременно, следовательно, уменьшая неблагоприятные реакции, появляющиеся при введении только эстрогена. Комбинированные пластыри, которые доставляют эстроген и прогестерон одновременно, находятся на заключительных стадиях разработки.

Усовершенствование технологий даст возможность увеличить разнообразие препаратов, которые могут быть доставлены трансдермально, особенно для больших и ионизированных молекул биотехнологических лекарственных средств, которые в настоящее время могут быть введены только через болезненные инъекционные процедуры.

Кроме того, трансдермальная форма доставки лекарств дает фармацевтическим компаниям конкурентные преимущества на пути разработки лекарственных веществ: по затратам и наименьшему времени, необходимому для разработки, в патентной защите, защите от демпингующих генериковых компаний. По оценкам специалистов по анализу фармацевтического рынка, мировые объемы продаж трансдермальных систем доставки лекарств будут расти. Это будет связано как с разработкой новых лекарств, так и с увеличением количества трансдермальных систем доставки.

Эти технологии достаточно хорошо изучены, но ни один из методов трансдермальных систем доставки не стал настолько популярным и крупным достижением, чтобы заменить другие пути введения лекарств. Однако всего лишь 20 лет назад не было никакой возможности доставлять лекарства через кожу для системного действия. Может быть, в последующие годы некоторые многообещающие достижения в технологиях позволят усовершенствовать этот путь доставки.

ЛЕКЦИЯ 52.

АЭРОЗОЛИ. КЛАССИФИКАЦИЯ. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ПРОИЗВОДСТВА. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА.

Аэрозоли с точки зрения дисперсных систем представляют собой аэродисперсные системы с газообразной дисперсионной средой и свободными частицами твердой или жидкой дисперсной фазы. В повседневной жизни примерами таких систем могут служить дымы (дисперсная фаза твердая) и туманы (дисперсная фаза жидкая).

Как лекарственная форма в современном виде аэрозоли используются с середины XX века. Благодаря высокой степени дисперсности частиц лекарственных веществ фармацевтические аэрозоли обладают высокой биологической доступностью.

Общая фармакопейная статья «Аэрозоли» впервые включена в ГФ XI издания. Согласно ГФ XI аэрозоли - это лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-пропеллента в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном, и предназначенная для ингаляций, нанесения на кожные покровы, введения в полости тела.

Согласно приказу МЗ РФ №338 от 01.11.2001 г., **аэрозоли** - это лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии, суспензии лекарственных веществ, находящиеся под давлением вместе с пропеллентом в герметичной упаковке, снабженной клапанно-распылительной системой (дозировочной или недозировочной). Аэрозоль, обеспечивающий высвобождение содержимого упаковки с помощью воздуха, называется **спрей**.

Разновидностью ингаляционных аэрозолей являются порошки для вдыхания - **инхалеры**, которые могут выпускаться в специальных упаковочно-дозировочных устройствах типа ротодисков, вентодисков и др.

Достоинства:

- быстрота терапевтического эффекта, приближенная иногда к внутривенному введению;
- удобство применения, компактность, портативность, транспортабельность;

- повышение стабильности лекарственных веществ за счет герметичности баллона и предохранение от воздействия внешних физических факторов (свет, воздух, влажность и др.);
- сохранение стерильности в течение всего срока годности препарата;
- возможность точной дозировки лекарственных веществ при использовании дозирующих клапанов;
- положительное психологическое воздействие и щадящее действие на организм.

Недостатки:

- возможность взрыва баллона при ударе, перегреве;
- сложность технологического процесса;
- токсическое действие ряда пропеллентов на живые организмы;
- негативное действие на окружающую среду (озоноразрушающее свойство фреонов);
- возможность раздражающего действия аэрозолей на кожу и слизистые оболочки (часто за счет органических растворителей);
- ограничение применения в детской практике.

2. Вспомогательные вещества в фармацевтических аэрозолях

Аэрозоли - сложная система лекарственных и вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению и указанных в частных статьях. Выделяют следующие группы вспомогательных веществ:

1. Растворители (вода очищенная, этанол, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, глицерин, этилацетат, хлористый этил, димексид, ПЭО, полисилоксаны, пропиленгликоль и др.).
2. ПАВ (твин-80, спен-80, пентол, препарат ОС-20,Т-2, эмульсионные воски, олеиновая кислота и др.).
3. Пленкообразователи (производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.).
4. Корригенты (сахар, кислота лимонная, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол).
5. Консерванты (нипагин, сорбиновая и бензойная кислоты, натрия бензоат, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты).
6. Антиоксиданты (витамин Е, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксанизол, трилон Б и др.).
7. Пропелленты (фреоны, сжатые газы, легколетучие органические растворители и др.).

Характеристика пропеллентов. Требования

Пропелленты или эвакуирующие газы (propellent, англ. - выбрасывающие) – это газообразные компоненты аэрозоля. С их помощью внутри аэрозольного баллона создается давление и обеспечивается распыление внутреннего содержимого.

Требования к фармацевтическим пропеллентам:

- должны быть нетоксичными и не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки;
- огне- и взрывобезопасными при эвакуации из баллона и смешивании с воздухом;
- химически инертными, не подвергаться гидролизу, не оказывать коррозирующего действия на аэрозольные сосуды;
- при комнатной температуре (20° С) давление насыщенного пара должно находиться в пределах 2-8 атм (указание ГФ XI);
- не иметь цвета, запаха, вкуса;
- быть доступными, рентабельными.

По агрегатному состоянию при стандартных условиях (20°С, атмосферное давление) пропелленты классифицируют на 3 группы:

- I. Сжиженные газы.
- II. Сжатые газы.
- III. Легколетучие органические растворители.

I. К сжиженным газам относятся:

1. Фреоны (фторхлоруглеводороды). Иногда называют хладонами, например, хладон-11, хладон-12.

Достоинства:

- при небольшом избыточном давлении и невысокой температуре из газообразного состояния легко переходят в жидкость;
- хорошо совместимы со многими органическими соединениями;
- постоянно поддерживают внутреннее давление в баллоне до тех пор, пока в нем находится хотя бы капля фреона.

Недостатки:

- вредное воздействие на окружающую среду (озоноразрушающее действие атмосферы);
- неустойчивость в присутствии влаги.

2. Углеводороды парафинового ряда (пропан, бутан, изобутан и др.).

Достоинства:

- не гидролизуются;
- малотоксичны;
- дешевле фреонов.

Недостатки:

- огне- и горючеопасны, поэтому чаще всего их используют как добавку к смеси пропеллентов.

3. Хлорированные углеводороды (винилхлорид, метилхлорид, этилхлорид, метилхлорид и др.).

Достоинства:

- являются растворителями и сорастворителями действующих и вспомогательных веществ;
- имеют низкую токсичность.

Недостатки:

- имеют низкое давление паров, поэтому используются в смеси пропеллентов;
- огнеопасны.

II. К легколетучим органическим растворителям относятся диметиловый, диэтиловый и этилметилэтиловый эфиры. Применяются крайне редко, так как огнеопасны, взрывоопасны и оказывают наркотическое и раздражающее действие на организм.

Таким образом, в настоящее время в производстве фармацевтических аэрозолей наиболее широко применяются некоторые сжиженные и сжатые газы: хладоны 11, 12, 13, 14, азот, углекислый газ, реже - пропан, бутан, изобутан.

Классификация фармацевтических аэрозолей

По типу дисперсности:

- двухфазные системы (газ+жидкость, газ+порошкообразные вещества);
- трехфазные системы (газ+жидкость+порошкообразные вещества, газ+жидкость+жидкость).

По способу применения:

- лечебные аэрозоли для ингаляций;
- лечебные аэрозоли для наружного применения, которые в свою очередь подразделяют на душирующие, пенные и пленкообразующие.

И.С. Ажгихин предлагает фармацевтические аэрозоли классифицировать **в зависимости от размера частиц дисперсной фазы:**

- распылительные (диаметр частиц до 50 мкм, концентрация пропеллента до 80%);
- душирующие (диаметр частиц до 200 мкм, концентрация пропеллента 30-70%);
- пенные (диаметр частиц более 200 мкм, концентрация пропеллента до 30%).

Установлено, что размер получаемых частиц дисперсной фазы будет тем меньше, чем больше давление пропеллента в баллоне, чем меньше диаметр выходного отверстия клапана и чем больше процентное содержание пропеллента в аэрозоле.

Технологический процесс производства аэрозолей

Производство аэрозолей осуществляется на специализированных химико-фармацевтических предприятиях с высокой автоматизацией производства.

Технологический процесс состоит из следующих стадий:

Производство баллонов и клапанораспылительных устройств. Эта стадия может отсутствовать, если они поступают со смежных производств.

Приготовление концентратов лекарственных и вспомогательных веществ (без пропеллента).

Готовят в соответствии с производственным регламентом в реакторах-смесителях. В связи с тем, что их перекачивают с помощью насосов на линию наполнения баллонов, концентраты должны быть жидкими, невязкими и индифферентными по отношению к материалам и пропеллентам.

Как правило, концентрат состоит из одного или нескольких лекарственных веществ, растворенных или диспергированных в растворителях с применением вспомогательных веществ (ПАВ, солюбилизаторы, сорастворители). Концентрат-раствор получают при непосредственном растворении лекарственных веществ в части пропеллента или сорастворителя, который полностью смешивается с пропеллентом и обладает малой летучестью. Концентраты-эмульсии (суспензии) получают в том случае, если лекарственное вещество диспергировано в растворителе, сорастворителе или других вспомогательных жидкостях. Готовый концентрат из реактора перекачивают или передавливают в сборники, откуда он подается на автоматическую линию наполнения баллонов.

Например, для получения концентрата аэрозоля «Ингалипт» готовят водный раствор стрептоцида, норсульфазола, сахара и глицерина. Отдельно растворяют в спирте при перемешивании тимол, масло эвкалиптовое и мятное, твин-80. Далее водный раствор из реактора при помощи вакуума перекачивают в реактор со спиртовым раствором при включенной мешалке и перемешивают в течение 15-20 мин. Полученный концентрат направляют на фильтрацию под давлением, после чего с помощью насосов подают на линию наполнения.

Получение смеси пропеллентов. Осуществляют на отдельном участке, используя для этого специальные реакторы и избыточное давление. Для обеспечения рабочего давления в аэрозольном баллоне (2-3 атм) комбинируют основные пропелленты с высоким давлением насыщенных паров со вспомогательными, имеющими низкое давление. Для транспортировки пропеллентов на линию наполнения применяют способ:

- подачу пропеллента с помощью избыточного давления, создаваемого в емкости либо азотом, либо нагретыми парами самих фреонов;
- перекачивание насосом и др.

Наполнение аэрозольных баллонов. Предложено много способов наполнения. Выбор способа зависит от физических свойств пропеллента. Если применяют сжатый газ, то наполнение проводится только под давлением. В случае использования сжиженных газов аэрозольные баллоны можно наполнить как под давлением, так и при низких температурах в морозильных камерах. В нашей стране чаще используется метод с применением избыточного давления. Сначала в аэрозольный баллон помещают лекарственный концентрат, затем удаляют воздух и баллон заполняют инертным газом. Затем баллон герметизируют клапаном, через который вводят пропеллент.

Стандартизация. Согласно ОСТ 91500.05.001.00, утвержденного приказом МЗ РФ №338 от 01.11.01, обязательными показателями являются:

- подлинность;
- проверка давления;
- проверка герметичности баллона;
- испытание вентильного устройства;
- определение выхода содержимого упаковки;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение;
- упаковка;
- маркировка.

В зависимости от природы лекарственного вещества (субстанции) и дозировки проверяют:

- массу дозы (для дозированных аэрозолей);
- количество доз в баллоне (для дозируемых аэрозолей);
- величину частиц дисперсной фазы;
- количество воды;
- посторонние примеси (родственные соединения);
- однородность дозирования.

Маркировка, упаковка осуществляется согласно действующей НД. Хранение. Если нет указаний в частных статьях, то аэрозоли хранят при температуре от 0° до 35° С. При транспортировке следует избегать ударов, падения, воздействия высоких температур и прямых солнечных лучей. На складах следует постоянно контролировать чистоту воздуха в виду возможной утечки пропеллента.

Чистые баллоны поступают на приемное устройство в начале конвейера. После продувки сжатым воздухом баллоны по конвейерной ленте подают на расфасовку концентрата, заполняются им и движутся дальше к месту вакуумирования и крепления клапана. Подача концентрата к дозатору, где заполняются баллоны, осуществляется из отделения приготовления по трубопроводам. Одновременно с креплением клапана на баллоне производится их вакуумирование и герметизация. Герметичные баллоны подают к автомату наполнения, где под давлением в них нагнетается доза пропеллента, подаваемая с участием подготовки пропеллентов.

Заполненные баллоны испытывают на прочность и герметичность в водяной ванне с температурой 45°-50°С. После ванны баллоны сушат струёй теплого воздуха в сушильном тоннеле, взвешивают на автоматических весах, затем на баллоны надевают распылители и защитные колпачки. На заполненные и проверенные баллоны наносят маркировку, после чего они поступают на упаковку

Перспективы развития лекарственной формы

- обеспечение высокоэкономичного производства;
- расширение номенклатуры вспомогательных веществ и пропеллентов, повышающих биологическую доступность лекарственных веществ;
- создание экологически чистых аэрозолей;
- внедрение аэрозольных упаковок, не содержащих пропеллентов и осуществляющих механическую эвакуацию содержимого;
- совершенствование аэрозольной упаковки и клапанно-распылительной системы;
- разработка более совершенных методов стандартизации аэрозолей;
- расширение номенклатуры аэрозольных препаратов.

Номенклатура фармацевтических аэрозолей

- «Ампровизоль» (анестезин, ментол, прополис, витамин D₂, глицерин, этанол, смесь фреонов, отдушки). Применяют при лечении ожогов.
- «Гипозоль» (масло облепиховое, метилурацил, этазол натрия, эмульгатор Т-2, пропиловый эфир параоксибензойной кислоты, этанол, вода, хладон-12). Оказывает регенерирующее, противовоспалительное действие на кожу и слизистые.
- «Гипозоль А» содержит дополнительно асепол и применяется в гинекологии.
- «Олазоль» (масло облепиховое, анестезин, левомицетин, кислота борная, хладон -12). Оказывает противомикробное и анестезирующее действие.
- «Промизоль» (прополис, твин-80, масла эвкалиптовое и гвоздичное, вода, азот). Оказывает противовоспалительное действие и антимикробное.
- «Пропазол» (прополис, глицерин, этанол, хладон-12). Оказывает противовоспалительное и антимикробное действие.

- «Статизоль» (масло облепиховое, фурацилин, сополимер метакрилата с метакриловой кислотой, ацетон, фреон-12). Гемостатическое средство.
 - «Ингалипт» (норсульфазол, стрептоцид, тимол, масла эвкалиптовое и мятное, этанол, сахар, глицерин, сжатый азот). Оказывает противовоспалительное и антимикробное действие.
 - «Левовинизоль» (левомецетин, винилин, линетол, этанол, цитраль, хладон). Применяется для лечения ожогов.
 - «Каметон» (хлорбутанолгидрат, камфора, ментол, масла эвкалиптовое и вазелиновое, фреон-1). Применяют при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Отечественной промышленностью также выпускаются «Винизоль», «Нитазоль», «Сальбутамол», «Цимезоль», «Камфен» и др.
- К зарубежным препаратам-инhalерам относятся «Астмопент», «Дитек», «Беротек», «Интал», «Бекотид» и др. К аэрозолям с механическим разбрызгиванием (спреям) относятся «Назол», «Нитроспрей», «Длянос», «Спрейпакс» и др.

ЛЕКЦИЯ 55 - 56

ТАБЛЕТКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА.

Таблетки (Tabulettae, от лат. tabula — доска, tabella — дощечка, плитка) — дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Таблетки, выпускаемые химико-фармацевтической промышленностью, составляют примерно 40% производства готовых лекарственных средств.

Характеристика таблеток

Размер таблеток колеблется от 4 до 25 мм в диаметре, наиболее распространенные — от 4 до 12 мм, таблетки диаметром свыше 25 мм называются брикетами. Таблетки диаметром более 9 мм имеют одну или две риски, нанесенные перпендикулярно, позволяющие разделить таблетку на две или четыре части и таким образом варьировать дозировку лекарственного вещества.

Масса таблеток в основном составляет 0,05—0,8 г, что определяется дозировкой лекарственного вещества и количеством входящих в их состав вспомогательных веществ.

Таблетки должны иметь правильную форму, без выщербленных краев, гладкую и однородную поверхность, обладать достаточной прочностью и не крошиться. Геометрическая форма и размеры таблеток определяются стандартом — ОСТом 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры». Он предусматривает выпуск двух типов таблеток:

- плоскоцилиндрических без фаски и с фаской,
- двояковыпуклых без покрытия и с покрытиями: пленочным, напрессованным и дражированным.

За рубежом имеется более широкий выбор форм таблеток: плоскоцилиндрические таблетки выпускаются 14 типоразмеров с диаметром в диапазоне от 4,0 до 20,0 мм; двояковыпуклые таблетки без покрытия — 10 типоразмеров — от 4,0 до 13,0 мм, таблетки с покрытием — от 5,0 до 10,0 мм. Диаметр таблеток определяется в зависимости от их массы.

Высота плоскоцилиндрических таблеток должна быть в пределах 30—40% от диаметра. Некоторые таблетки (в странах СНГ — это таблетки, содержащие наркотики), имеют на поверхности надписи с названием препарата в виде вогнутых отпечатков, так как выпуклые буквы на торце таблеток значительно больше подвержены истиранию и разрушению.

Положительные качества таблеток обеспечивают :

- точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ;
- портативность таблеток, удобная для их отпуска, хранения и транспортировки;
- длительная сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии;
- для веществ недостаточно устойчивых — возможность нанесения защитных оболочек;
- возможность корректирования органолептических свойств (вкус, запах, красящая способность), что достигается путем нанесения покрытий;
- сочетание лекарственных свойств, несовместимых по физико-химическим свойствам в других лекарственных формах;
- локализация действия лекарственного вещества в определенном отделе желудочно-кишечного тракта — путем нанесения оболочек, растворимых в кислой или щелочной среде;
- пролонгирование действия лекарственных веществ (путем нанесения покрытий, использованием специальных технологий и состава таблеток-ядер);
- регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в организм в определенные промежутки времени (многослойные таблетки);
- предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств — нанесение на поверхность таблеток соответствующих надписей.

Однако таблетки имеют и некоторые недостатки:

- действие лекарственных препаратов в таблетках развивается относительно медленно;
- таблетки невозможно ввести в организм при рвоте и обморочном состоянии;
- при хранении таблетки могут цементироваться, при этом увеличивается время распадаемости или напротив механически разрушаться – разрыхляться.
- в состав таблеток могут входить вспомогательные вещества, не имеющие терапевтической ценности, а иногда вызывающие некоторые побочные явления
- отдельные лекарственные препараты (например, натрия или калия бромид) образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек (этот недостаток устраняется путем растворения таблеток в определенном количестве воды);
- не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки.

Основные требования, предъявляемые к таблеткам.

1. Механическая прочность, необходимая в процессе транспортировки, упаковки и хранения.
2. Точность дозирования, характеризующаяся равномерностью распределения действующего лекарственного вещества в таблетке и точность ее веса.
3. Распадаемость – способность высвобождать действующее вещество в необходимые сроки.

Классификации таблеток.

По способу получения различают два класса таблеток:

- Прессованные, получаемые путем прессования лекарственных порошков на таблеточных машинах с различной производительностью. Этот способ является основным. Для их получения используют различные вспомогательные вещества.
- Формованные, или тритурационные таблетки (микролетки), получаемые формованием (сдавливание) пластичной влажной таблетуемой массы. Они составляют примерно 1—2% от всего объема производства таблеток. Тритурационные таблетки содержат небольшие дозы лекарственных и разбавляющих веществ (лактоза, сахароза, маннитол): масса их может уставать до 0,05 г, диаметром 1-6мм. Они менее прочные и твердые, чем обычные таблетки.

По конструктивному признаку:

По составу:

- простые (однокомпонентные)
- сложные (многокомпонентные).

По структуре строения:

- каркасные (или скелетные таблетки (дурулы), имеют нерастворимый каркас, пустоты которого заполнены лекарственным веществом. Таблетка представляет собой как бы губку, пропитанную лекарством. При приеме каркас ее не растворяется, сохраняя геометрическую форму, а лекарственное вещество диффундирует в желудочно-кишечный тракт.)
- однослойные (состоят из прессованной смеси лекарственных и вспомогательных веществ и однородны по всему объему лекарственной формы.)
- многослойные (не менее 2-х слоев)
- с покрытием или без него.

Покрытие таблеток классифицируют на:

- дражированное,
- пленочное
- прессованное сухое.

В зависимости от назначения и способа применения таблеток различают следующие группы:

Oriblettae — таблетки, применяемые перорально (путем проглатывания). Лекарственные вещества всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Эти таблетки принимают внутрь, запивая водой. Пероральная группа таблеток является основной.

Подразделяют по месту высвобождения ЛВ на растворимые в желудке (гастросолю-бильные) и кишечнорастворимые (энтеросолюбильные), таблетки оральные – обычно непокрытые оболочкой, предназначенные для применения в полости рта, чаще всего именно растворяются в слюне.

Таблетки оральные предназначены для приема в полости рта.

Resoriblettae — таблетки, применяемые сублингвально; лекарственные вещества всасываются слизистой оболочкой полости рта, содержат лекарственные вещества разлагающиеся в ЖКТ, но хорошо всасывающиеся слизистой ротовой полости. (Валидол, Глицин, Биотредин)

Buccalettae - таблетки буккальные - помещаемые между десной и внутренней поверхностью щеки (субстабуллкал)

Dulcibulettae - таблетки для рассасывания. - часто содержат вкусовые добавки и ароматизаторы (Пектусепт, Фарингосепт,)

Таблетки жевательные – оральные таблетки для разжевывания перед глотанием, оказывают действие на слизистую рта и ЖКТ, обычно содержат витамины, антациды, вкусовые добавки (Биофер, Дисфлатил)

Implantabletae — таблетки, изготовленные асептически, применяются для имплантации. Рассчитаны на замедленное всасывание лекарственных веществ с целью пролонгирования лечебного эффекта.

Injectabletae (п/ф) — таблетки, изготавливаемые асептически, применяются для получения инъекционных растворов лекарственных веществ.

Таблетки измельчаемые (п/ф) — для приготовления раствора или суспензии, требующие предварительного измельчения. Полученные конечные жидкие лекарственные формы предназначены в основном для перорального приема. (Ибуклин, Ловир)

Таблетки шипучие (п/ф) — для приготовления пероральных суспензий или растворов, которые при растворении выделяют газ (углерода диоксид), который ускоряет распад таблетки, обычно содержат натрия гидрокарбонат и кислоту лимонную.

Solubletae (п/ф) — таблетки растворимые, используемые для приготовления растворов различного фармацевтического назначения.

Oculettae — глазные таблетки — маленькие стерильные, с различной скоростью растворения, предназначены для закладывания за нижнее веко. В настоящее время почти полностью заменены глазными пленками.

Dulcibletae bacilli, boli, uretratoria, vagitoria — прессованные уретральные, вагинальные и ректальные лекарственные формы

Таблетки вагинальные, получаемые прессованием гранулированного порошка, который представляет собой переработанную жировую суппозиторную массу. (Гиналгин, Фарматекс, Клотримазол)

Таблетки вагинальные лиофилизированные легкорастворимые, получаемые лиофилизацией, перед применением их необходимо смачивать.

Свойства порошкообразных лекарственных субстанций.

В качестве исходных материалов для изготовления таблеток применяют порошкообразные сыпучие вещества (размер частиц 0,2мм) или гранулированные формы (размер частиц от 0,2 до 0,3мм) имеющие следующие свойства

- Физические — плотность, форма, размер, характер поверхности частиц, удельная поверхность частиц и тд
- Химические — растворимость, реакционная способность
- Технологические — объемная плотность, степень уплотнения, влажность, фракционный состав, дисперсность, пористость, прессуемость
- Структурно-механические — пластичность, прочность, упругость, вязкость кристаллической решетки.

Эти свойства делят на две большие группы физико-химические и технологические.

Основные группы вспомогательных веществ в производстве таблеток.

Вспомогательные вещества в таблеточном производстве предназначены придать таблеточной массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие

- точность дозирования,
- механическую прочность,
- распадаемость
- стабильность таблеток в процессе хранения.

Требования к вспомогательным веществам:

— они должны быть химически индифферентными;

- не должны оказывать отрицательного воздействия на организм больного, а также на качество таблеток при их приготовлении, транспортировке и хранении.

Наполнители (разбавители) добавляют для получения определенной массы таблеток. При небольшой дозировке лекарственного вещества (обычно 0,01—0,001 г) или при таблетировании сильнодействующих, ядовитых и других веществ их можно использовать с целью регулирования некоторых технологических показателей (прочности, распадаемости и т. д.). Наполнители определяют технологические свойства массы для таблетирования и физико-механические свойства готовых таблеток.

Связывающие вещества. Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления между собой, поэтому их таблетирование требует высокого давления, которое часто является причиной несвоевременного износа пресс-инструмента таблеточных машин и получения некачественных таблеток. Для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях к таблетлируемым веществам прибавляют связывающие вещества. Заполняя межчастичное пространство, они увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность.

Особое значение имеют связывающие вещества при прессовании сложных порошков. В процессе работы таблеточной машины они могут расслаиваться, что приводит к получению таблеток с разным содержанием входящих ингредиентов. Применение вида связывающих веществ, их количество зависит от физико-химических свойств прессуемых веществ.

Функции связывающих веществ могут выполнять различные вещества.

Воду применяют во всех случаях, когда простое овлажнение обеспечивает нормальное гранулирование порошкообразной массы.

Спирт этиловый используют для гранулирования гигроскопичных порошков, чаще всего тогда, когда в состав массы для таблетирования входят сухие экстракты из растительного сырья -эти вещества с водой и водными растворами образуют клейкую, оплывающую, плохо гранулируемую массу. Концентрация применяемого спирта обычно тем выше, чем более гигроскопичен порошок.

Для порошков, образующих с водой и спиртом рассыпающиеся, не гранулируемые массы, применяют растворы ВМС. В данном случае связывающая способность высокомолекулярных соединений определяется не только их концентрацией и вязкостью, но и величиной молекулы.

Разрыхляющие вещества. При прессовании лекарственных веществ резко уменьшается пористость и тем самым затрудняется проникновение жидкости внутрь таблетки. Для улучшения распадаемости или растворения применяют разрыхляющие вещества, обеспечивающие механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. Разрыхлители добавляют в состав таблеток также в том случае, если препарат нерастворим в воде или если таблетка способна цементироваться при хранении. В случае использования в качестве разрыхлителя смеси натрия гидрокарбоната с лимонной или винной кислотами необходимо учитывать их взаимодействие во влажной среде, а следовательно, правильно выбирать порядок их введения при влажной грануляции в таблеточную массу. Эффективность действия разрыхляющих веществ определяется тремя способами:

- путем определения скорости поглощения и количества поглощенной воды порошкообразной массой;
- временем распадаемости таблеток, содержащих различные концентрации разрыхляющих веществ;
- путем определения скорости набухания и максимальной водной емкости разрыхлителей, путем высокоскоростной фотосъемки под микроскопом.

В целом все разрыхляющие вещества обеспечивают разрушение таблеток на мелкие частички при их контакте с жидкостью, в результате чего происходит резкое увеличение суммарной поверхности частиц, способствующей высвобождению и всасыванию действующих веществ.

Антифрикционные вещества. Одной из проблем таблеточного производства является получение хорошей текучести гранулята в питающих устройствах (воронках, бункерах). Полученные гранулы или порошки имеют шероховатую поверхность, что затрудняет их всасывание из загрузочной воронки в матричные гнезда. Кроме того, гранулы могут прилипать к стенкам матрицы пуансонам вследствие трения, развиваемого в контактных зонах частиц с пресс-инструментом таблеточной машины. Для снятия или уменьшения этих нежелательных явлений применяют антифрикционные вещества, представленные группой скользящих и смазывающих.

Скользящие вещества, адсорбируясь на поверхности частиц (гранул), устраняют или уменьшают их шероховатость, повышая

Смазывающие вещества облегчают выталкивание таблеток из матрицы. Их еще называют антиадгезионными, или противосклеивающими веществами.

Смазывающие вещества не только снижают трение на контактных участках, но значительно облегчают деформацию частиц вследствие адсорбционного понижения их прочности за счет проникновения в микрощели. Функция смазывающих средств заключается в преодолении силы трения между гранулами и стенкой матрицы, между спрессованной таблеткой и стенкой матрицы в момент выталкивания нижним пуансоном из матрицы.

Тальк — одно из веществ, представляющих тип пластинчатых силикатов, в основе которых лежат слои плотнейшей гексагональной упаковки. Слои связаны друг с другом остаточными ван-дер-ваальсовыми силами, наислабейшими из всех химических связей. Благодаря этому свойству и высокой дисперсности частиц они способны к деформации и хорошему скольжению.

Корректирующие вещества добавляют в состав таблеток с целью улучшения их вкуса, цвета и запаха.

Красители вводят в состав таблеток прежде всего для придания им товарного вида, а также с целью обозначения терапевтической группы лекарственных веществ, например снотворных, ядовитых. Кроме того, некоторые красители являются стабилизаторами светочувствительных лекарственных веществ. Красители, разрешенные к применению в фармацевтической технологии, классифицируют на группы:

1. минеральные пигменты (титана диоксид, железо оксид). Используются в виде тонкоизмельченных порошков;
2. красители природного происхождения (хлорофилл, каротиноиды), имеющие следующие недостатки: низкая красящая способность, невысокая устойчивость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению pH, температурным воздействиям.
3. синтетические красители: индиго-кармин, тартразин, тропеолин, кислотный красный 2С и др.
4. Окрашенные материалы на основе сахарозы — руберозум, флаворозум, церулезум были известны, что видимый спектр радуги состоит

из семи цветов, причем цвета расположены в 0 строгой последовательности: красный, оранжевый, желтый, зеленый, голубой, синий, фиолетовый. Для лучшей ориентации с целью получения любого цвета из двух соседних цветов существует неписаное правило, представленное в виде диаграммы. Например, для получения зеленого цвета нужно смешать желтый и голубой красители.

1. Измельчение используется для достижения однородности смешения, устранения крупных агрегатов в комкующихся и склеивающихся материалах. Оно приводит к увеличению прочности и числа контактов между частицами и в результате к образованию прочных конгломератов.

2. Просеиванием устраняются некоторые мягкие конгломераты порошков или протирающим их через перфорированные пластины или сита с определенным размером отверстий

3. Либо прямое прессование, либо гранулирование

Прямое прессование - это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого материала и получить из него таблетки минуя стадию грануляции. В настоящее время таблетирование без грануляции осуществляется

1. с добавлением вспомогательных веществ
2. путем принудительной подачи таблетлируемого материала из загрузочной воронки таблеточной машины в матрицу
3. с предварительной направленной кристаллизацией прессуемого вещества.

Гранулирование – направленное на укрупнение частиц – процесс превращения порошкообразных субстанций в зерна определенной величины. Существует три основных способа грануляции

1. сухая грануляция или грануляция разломом – сжатие сухого продукта, формирование пластины или брикета, который размельчают в гранулы нужного размера. Применяют для ЛВ, разлагающихся в присутствии воды.
2. влажная грануляция – или гранулирование продавливанием – увлажнение порошков, имеющих плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами, раствором связующих веществ и гранулирование влажной массы (производные целлюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон)
3. структурная грануляция- имеет характерное воздействие на увлажненный материал, приводящее к образованию округлых достаточно однородных по размеру гранул (стр.гран. в дражировочном котле, распылительным высушиванием, и в условиях псевдоожижения)

4. Таблетирование. (Прессование)

Осуществляется на таблеточных машинах (кривошипных или роторных). Состоит из следующих стадий

- Дозирование
- Прессование
- Выталкивание
- Сбрасывание таблеток

5. Покрытие оболочками (для таблеток в оболочках)

6. Фасовка, упаковка, маркировка.

7. контроль качества (стандартизация)

ЛЕКЦИЯ 57

ГРАНУЛИРОВАНИЕ. НАЗНАЧЕНИЕ. ВИДЫ ГРАНУЛЯЦИИ. ОБОРУДОВАНИЕ. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА.

Гранулирование – процесс превращения порошкообразного материала в частицы (зерна) определенной величины. Гранулирование порошков позволяет:

- предотвратить расслаивание многокомпонентных таблетлируемых масс,
- улучшить сыпучесть (текучесть) порошков и их смесей,
- обеспечить равномерную скорость поступления их в матрицу таблеточной машины,
- достичь большой точности дозирования и равномерного распределения активных компонентов.

Задача гранулирования - обеспечения тесного сближения частиц порошкообразного материала и формирования из них однородных и прочных гранул определенного размера.

Способы гранулирования

Наиболее ранним и долгое время основным промышленным способом был способ «влажного» гранулирования – способ протирания овлажненной массы через перфорированную поверхность (специальное сито). Затем в ряде случаев оказался более целесообразным способ размола предварительно полученных брикетов таблетлируемой массы до крупинок определенного размера. В отличие от первого этот способ стал называться сухим. В последнее десятилетие все шире используется в промышленности так называемое структурное гранулирование, при котором образование гранул из порошков происходит в псевдосжиженном слое, в дражировальном котле, распылением. К новым способам гранулирования нужно отнести также оригинальный способ гранулирования – плавлением.

Гранулирование продавливанием состоит из следующих операций:

1. Измельчение и смешивание (в случае сочетания двух и более ингредиентов). Эту операцию проводят в шаровых мельницах. Порошок просеивают через сито № 38;

2. Увлажнение. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетлируемой массы. Это относится как к концентрации, так и к количеству раствора связывающего вещества. Для того чтобы порошок гранулировался и при этом не забивал отверстия сита, он должен быть увлажнен до определенной степени.

Операции смешивания и равномерного увлажнения порошкообразной смеси до заданных параметров различными гранулирующими растворами обычно совмещают и проводят в смесителях лопастного типа.

3. Формование гранул осуществляется протиранием (продавливанием) увлажненных масс через прочные, сделанные, как правило, из специальных сортов стали сита с определенным размером отверстий. В зависимости от требуемого гранулометрического состава таблетлируемого материала диаметр отверстий сита составляет от 1 до 5 мм. Процесс механизирован. Используются грануляторы различных модификаций (или протирочные машины).

Гранулятор модели 3027

Гранулятора для влажного гранулирования

Центробежный смеситель-гранулятор

Высокоскоростные смесители-грануляторы выпускаются фирмами: «Baker Perkins» (Англия) и «Machines Collete» (Бельгия).

4. Сушка гранулята. В производстве таблетированных лекарственных форм для сушки гранулятов используются сушилки различных конструкций и принципов действия. Наиболее перспективна сушка в псевдоожиженном слое. Основными ее преимуществами являются: высокая интенсивность процесса; уменьшение удельных энергетических затрат; возможность полной автоматизации процесса; сохранение сыпучести продукта. В отечественной химико-фармацевтической промышленности применяются сушилки этого типа, разработанные ЛНПО «Прогресс» и предназначенные для сушки таблеточных гранулятов, не содержащих органических растворителей, а также сушилки СП-30, СП-60, СП-100, где цифрами обозначена номинальная загрузка исходного материала в килограммах.

Сушилка СП-30 (сушилка порошков с загрузкой 30 кг порошка) представляет собой

5. Обработка гранул. Сухие гранулы, которые не представляют собой равномерной массы и часто содержат комки слипшихся гранул, повторно поступают в протирочную машину с пластинками, имеющими диаметр отверстий меньший, чем для влажных гранул, или подвергают обкатыванию до сферической формы в специальном аппарате – **marmeriser**.

Однородность размера, правильность сфер и время процесса зависят от пластичности и влажности гранулята, его состава, температуры, скорости вращения фрикционной пластины, глубины и размещения насечек на ней и количества обрабатываемого материала. Масса для изготовления гранул должна быть пластичной и в то же время ломкой. Это достигается путем выбора склеивающих веществ, регулированием их количества и свойствами введенной в массу жидкости. Для предотвращения слипания гранул в чашу мармеризера добавляют тонко измельченную мелкокристаллическую целлюлозу, крахмал или тальк.

В ряде работ подчеркивается преимущество гранул сферической формы, обеспечивающих хорошую стабильную сыпучесть и получение таблеток с минимальными отклонениями по массе. Например, при исследовании гранулятов кальция фосфата двухосновного, магния гидроксида и суль-

фадимезина, изготовленных методом влажного гранулирования с последующей обкаткой, оказалось, что их сыпучесть была выше на 40-100%.

6. Опудривание гранулята. Эта операция осуществляется свободным нанесением тонкоизмельченных веществ на поверхность гранул. Путем опудривания в таблетлируемую массу вводят скользящие вещества, разрыхляющие и др. Опудривание гранулята проводят обычно в смесителях с вращающимся корпусом и вращающимися лопастями, циркуляционных смесителях (с псевдооживленным слоем), дражировальных котлах, специальных машинах для опудривания. В последнее время для этой цели чаще используют циркуляционный смеситель с псевдооживленным слоем. За короткое время (от 1 до 5 мин) происходит равномерное перемешивание опудривающих компонентов с гранулятом.

Структурное гранулирование – это такое воздействие на увлажненный материал, которое приводит к образованию округлых и достаточно однородных по размеру гранул. Это перспективный способ, т.к. гранулы получают сферической формы и одинакового гранулометрического состава.

Выделяют 3 способа структурного гранулирования:

1. Гранулирование распылительным высушиванием.

Использование распылительной сушилки для гранулирования целесообразно особенно тогда, когда желателен кратковременный контакт продукта с теплоносителем – воздухом и имеется возможность проводить гранулирование непосредственно из раствора. Например, для таких термолабильных продуктов как экстракты из лекарственного растительного и животного сырья, ферменты, антибиотики и др. Сущность метода заключается в том, что раствор или водная взвесь компонентов распыляется форсунками в сушильной камере, через которую проходит нагретый воздух. При распылении образуется большое количество полидисперсных капель. Благодаря большой поверхности диспергированных частиц происходит интенсивный тепло- и массообмен с агентом сушилки, при этом распыленные частицы быстро теряют влагу. Из обезвоженных во взвешенном состоянии капель взвеси образуются сферические пористые гранулы, которые падают на дно камеры и затем удаляются конвейером. Процесс сушки гранул занимает всего несколько секунд, причем максимальная температура частиц в процессе испарения влаги в зоне повышенных температур практически не превышает 200 °С. Распылительные сушилки характеризуются большим разнообразием конструкций, что является следствием различных свойств высушиваемых веществ и требований, предъявляемых к готовому продукту.

Для гранулирования используются **односекционные, однонаправленные (прямоточное движение капель взвеси относительно потока теплоносителя) сушилки**, снабженные пневматическими или чаще центробежными механическими форсунками.

Гранулирование распылительным высушиванием может осуществляться в двух вариантах:

а) распыление суспензий наполнителей (например, лактозы, кальция сульфата и др.) с добавлением склеивающего вещества и разрыхлителя. Количество твердой фазы в суспензии может быть 50-60%. Полученные гранулы затем смешивают с тонкоизмельченными лекарственными веществами и, если необходимо, со вспомогательными веществами, не введенными в состав суспензии;

б) распыление растворов или суспензий, состоящих из лекарственных и вспомогательных веществ.

Распылительным высушиванием получают сферические гранулы размером 100-250 мкм. Они обладают хорошей сыпучестью и легко подвергаются прессованию.

Широкому внедрению метода распылительного гранулирования препятствуют относительная громоздкость аппаратуры, большой расход воздуха, сложность улавливания мелких частиц и как следствие – большие энергетические затраты. Поэтому такой метод гранулирования целесообразно использовать лишь при производстве очень дорогих препаратов.

2. Гранулирование в псевдооживленном слое.

Гранулирование во взвешенном (псевдооживленном) слое также относится к влажному гранулированию, но является наиболее технически совершенным и перспективным, так как позволяет совместить операции смешивания, гранулирования, сушки и опудривания в одном аппарате и организовать непрерывное производство с высокой производительностью. Гранулирование в псевдооживленном слое материала заключается в смешивании порошкообразных ингредиентов во взвешенном слое с последующим их увлажнением гранулирующей жидкостью при продолжающемся перемешивании. Существует несколько гипотез о механизме образования гранул. Одни из них основаны на предположении, что центрами гранулирования в мелкодисперсном порошке являются капельки гранулирующей жидкости, другие предполагают центрами частицы определенной величины, внесенные в дисперсный состав порошка. Но и в том и другом случае предусматривается наличие мелкодисперсного порошка, находящегося в псевдооживленном состоянии, и гранулирующей жидкости, распыленной до необходимой степени дисперсности. Для гранулирования таблеточных смесей во взвешенном слое широко используются установки периодического действия, к которым относятся сушилки-грануляторы типа СГ-30 (503) и СГ-60 (543).

3. Гранулирование в дражировальном котле.

Гранулирование в дражировальном котле также относится к влажному гранулированию. Суть данного метода заключается в следующем: лекарственные и вспомогательные вещества загружают в дражиро-

вальный котел, вращающийся со скоростью 20-40 об./мин, перемешивают и с помощью пульверизатора, установленного у края котла (обдуктора), разбрызгивают гранулирующий раствор. При его попадании на порошкообразный материал образуются маленькие гранулки. После этого скорость вращения котла плавно уменьшается, и в котел подается горячий воздух для сушки гранулята. Заключительный этап – опудривание гранулята в дражировальном котле скользящими и рыхлящими веществами.

Сухое гранулирование. В некоторых случаях, если лекарственное вещество разлагается в присутствии воды, является термолabileм, или нет необходимости во влажном гранулировании, (т. е. порошок хорошо прессуется, но обладает недостаточной сыпучестью) применяют сухое гранулирование.

Метод основан на том, что порошкообразный материал подвергают первоначальному уплотнению (прессованию) и получают гранулят, который затем таблетируют – вторичное уплотнение. Первоначальное уплотнение можно рассматривать как прием для увеличения времени воздействия на порошок давления прессования. Его проводят на брикетировочных машинах или специальных компакторах. Полученные брикеты или пластины затем разламывают и превращают в гранулят, обладающий лучшей сыпучестью, чем исходный порошок.

Наиболее перспективными являются **комбинированные установки**, в которых совмещаются процессы компактирования, измельчения и разделения полученных гранул.

Гранулят, полученный любым методом должен иметь:

- определенный фракционный состав;
- оптимальную насыпную массу;
- хорошую текучесть (сыпучесть);
- достаточную прессуемость;
- необходимую влажность.

Данные показатели определяются аналогично порошкообразному материалу.

ЛЕКЦИЯ 58

ПРЕССОВАНИЕ. ПРЕССУЮЩИЕ МАШИНЫ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК.

Прессование (собственно таблетирование) можно определить как процесс образования таблеток из гранулированного или порошкообразного материала под действием давления.

Весь процесс прессования предложено схематично разбить на три стадии прессования:

1. уплотнение (подпрессовка),
2. образование компактного тела,
3. объемное сжатие образовавшегося компактного тела

В каждой из этих стадий протекают характерные для нее механические процессы.

На первой стадии прессования под воздействием внешней силы происходит сближение и уплотнение частиц материала за счет смещения частиц, относительно друг друга и заполнения пустот. Усилия, преодолеваемые при этом, незначительны, уплотнение становится заметным уже при малых давлениях. Прилагаемая энергия в основном расходуется на преодоление внутреннего (между частицами) и внешнего (между частицами и стенками матрицы) трения.

На второй стадии с увеличением давления прессования происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и различных видов деформации, которые способствуют более компактной упаковке частиц. Деформация, которая происходит за счет упругости материала, помогает частицам взаимно вклиниваться, что увеличивает контактную поверхность. Этому же способствует и деформация, происходящая за счет пластических свойств материала, которая заставляет частицы изменить свою форму и плотнее прилегать друг к другу. Деформация, определяемая хрупкостью материала, характеризующаяся разрушением прессуемого материала, происходит только в тех случаях, когда напряжения, возникающие в прессуемом материале, превышают по величине предел текучести вещества. При этом имеет место механическое разрушение частиц на более мелкие, сопровождающееся значительным увеличением свободной поверхностной энергии, что создает условия для возникновения контактов между частицами. На этой стадии прессования из сыпучего материала образуется компактное пористое тело, обладающее достаточной механической прочностью.

На третьей стадии при высоких величинах давления, когда механическая прочность таблеток изменяется незначительно, происходит, возможно, объемное сжатие частиц и гранул порошка без заметного увеличения контактных поверхностей.

Таблетирование лекарственных веществ обычно происходит при величинах давления, равных 25-250 мПа; более высокое давление применяют крайне редко.

Таблеточные машины

Процесс прессования осуществляется на таблеточных машинах 2-х типов:

- с покоящейся матрицей и подвижной загрузочной воронкой;
- с подвижной матрицей и покоящейся загрузочной воронкой.

Первый тип машин получил название эксцентриковых, или кривошипных (по типу механизма, приводящего в движение пуансоны), или ударных (по характеру прессующего усилия). Машин второго типа называются роторными, револьверными или карусельными (по характеру движения матрицы с системой пуансонов). Эксцентриковые таблеточные машины как более простые появились раньше.

На отечественных заводах применяются как таблеточные машины зарубежных фирм «Килиан» (Германия), «Стокс» (США), «Манести» (Англия) и др., так и выпускаемые Ждановским заводом технологического оборудования.

Пресс-инструмент таблеточных машин

Под пресс-инструментом таблеточных машин понимается комплект, состоящий из двух пуансонов и матрицы.

Матрица – это стальной диск, в котором просверлено цилиндрическое отверстие диаметром от 3 до 25 мм. Сечение отверстия равно диаметру таблетки. Матрицы большей частью делаются круглыми и вставляются в соответствующее отверстие столешницы – рабочей поверхности. С целью увеличения производительности матрицы могут быть двух- и трехгнездными.

Пуансоны – это стержни из хромированной стали. Диаметр их чуть меньше диаметра матричного канала, чтобы они могли в нем перемещаться. Прессующие поверхности пуансонов делаются плоскими или вогнутыми (разного радиуса кривизны), гладкими или с поперечными бороздками (насечками) или с выгравированной надписью. Пуансоны различаются по способу их соединения с толкателем (ползуном): они могут быть цельные или сборные. В цельном варианте пуансон выполняется заодно с толкателем. Способы крепления пуансонов к толкателю в разъемном пресс-инструменте в машинах разных фирм неодинаковы.

Цельные пуансоны 3 и 4 с плоской поверхностью; 5 и 6 – со сферической поверхностью.

Цельный пуансон более прост в изготовлении, но в эксплуатации более дорог, так как долговечность пуансона значительно меньше, чем толкателя, а при износе или поломке пуансонов выбрасывается и толкатель. Насколько существенен вопрос о пресс-инструменте, можно судить хотя бы по тому, что стоимость полного комплекта пресс-инструмента для современной многопозиционной РТМ составляет до 20% стоимости всей машины. В отечественных РТМ для изготовления пресс-инструмента используется сталь Х12М, которая содержит молибден, придающий стали большую износостойкость.

Кривошипные таблеточные машины

КТМ являются однопозиционными машинами, в которых при выполнении основных операций объект обработки (таблетки) – транспортного движения не совершают. Каждую операцию технологического цикла выполняет отдельный исполнительный механизм: механизмы загрузки (дозирования), прессования, выталкивания. Для КТМ также характерно, что все таблетки производятся на одном комплекте пресс-инструмента.

Основной моделью КТМ отечественного производства является машина ТП-1М.

Операция загрузки (дозирования). В процессе работы КТМ она же является операцией сброса отпрессованной таблетки. После того как загрузочная воронка, столкнув таблетку, становится в положение над матрицей, происходит опускание нижнего пуансона и наполнение канала матрицы таблетлируемой массой. Ход вниз нижнего пуансона регулируется. Его конечным положением определяется объем дозы таблетлируемой массы.

Операция прессования. Загрузочная воронка отходит в сторону, открывая отверстие заполненной матрицы. Верхний пуансон, находившийся до этого в крайнем верхнем положении, опускается и с силой входит в матричное отверстие, уплотняя массу до получения прочной таблетки.

Операция выталкивания (выпрессовки). Верхний пуансон поднимается вверх, а нижний следует за ним и останавливается точно на уровне среза матрицы. Загрузочная воронка движется к матричной зоне.

Далее загрузочная воронка, подойдя к матричной зоне, своей передней кромкой сдвигает вытолкнутую таблетку на край столешницы, откуда та попадает в лоток, а сама своим устьем накрывает матрицу для новой загрузки, после чего цикл начинает повторяться и т. д.

КТМ отечественной конструкции (ТП-1М) имеют производительность при одногнездном пресс-инструменте до 4800 шт. в час. Размер таблеток 12 мм, глубина заполнения матрицы 15 мм, усилие прессования 1,7 т/с. Машина рассчитана на одностороннее прессование. Однако имеются конструкции КТМ, позволяющие осуществлять двустороннее прессование. Последнее достигается обычно путем применения так называемой плавающей матрицы. В этом случае столешница, в которой закреплена матрица, установлена на пружинах. Нижний пуансон при прессовании остается неподвижным. Перемещается только верхний пуансон, и в ту же сторону смещаются столешница с матрицей.

Роторные таблеточные машины

РТМ являются многопозиционными машинами, в которых основные и вспомогательные операции технологического цикла выполняются при непрерывном транспортном перемещении таблеток. В связи с этим в РТМ применяется до нескольких десятков комплектов пресс-инструмента, с помощью которых одновременно, но на разных фазах осуществляется процесс таблетирования.

Высокопроизводительной машиной является, в частности, отечественная конструкция РТМ-41, которая является двухпоточной машиной, имеющей 41 гнездо (позицию). Производительность РТМ-41 при одnogнездном пресс-инструменте достигает 204000 шт. в час. Диаметр таблетки до 16 мм, глубина наполнения 18 мм, усилие прессования 6 т/с. РТМ-41 (и ее вариация РТМ-2 МВ) позволяют получать таблетки из сыпучих материалов, обладающих различными физическими и технологическими свойствами. Еще более скоростной машиной является РТМ-55, рассчитанная на выпуск таблеток диаметром до 7 мм. Ее производительность может достигать 448000 шт. в час, скорость вращения ротора 17-68 об./мин.

Поскольку в РТМ давление двустороннее и нарастает (снимается) постепенно, таблетки получаются высокого качества. Эти машины работают равномерно, не пылят.

В таблеточных машинах используется объемный метод дозирования. Загрузочное устройство РТМ состоит из загрузочной воронки – бункера и питателя-дозатора, укрепленных неподвижно на станине машины. Бункер обеспечивает непрерывность потока таблетлируемого материала. Для равномерной подачи плохо сыпучих материалов из бункера в питатель первые могут быть снабжены мешалками, шнеками, ворошителями. Питатель-дозатор предназначен для формирования, направления и дозированной подачи таблеточной смеси в зону прессования.

Эксплуатация таблеточных машин и пресс-инструмента

КТМ используются только в условиях лаборатории, промышленного значения не имеют в виду своей малой производительности. РТМ в техническом отношении далеко превосходят КТМ, поэтому находят широкое применение на фармацевтических предприятиях.

Перед прессованием любая таблеточная машина должна быть тщательно выверена и отрегулирована. Затем проводят пробное таблетирование (пуская машину вручную), в результате которого добиваются необходимой массы таблеток, должной прочности и распадаемости, а также устранения внешних изъянов таблеток. Если, например, таблетка выталкивается с поврежденной или неровной поверхностью, это указывает, что масса сильно прилипает или недостает скользящих веществ, или прессующие поверхности недостаточно гладки. Если у таблетки имеются кромки, то мал диаметр пуансона. Если поверхность таблетки сбита, то нижний пуансон поднимается недостаточно высоко. Если таблетки при выбрасывании рассыпаются, то либо давление слишком мало, либо (что значительно хуже) в массе мало связывающих веществ. Расслаивание таблеток свидетельствует о слишком высоком давлении или о том, что гранулы слишком сух.

Первые таблетки обычно запачканы машинным маслом, поэтому их отбрасывают. Только после устранения всех недостатков можно начинать серийное таблетирование. Особенно бережного отношения к себе требует пресс-инструмент. В отдельных руководствах его даже сравнивают с отношением хирурга к операционным инструментам.

Многочисленные наблюдения за эксплуатацией пресс-инструмента показывают, что в первую очередь изнашивается матрица. Скорость ее износа в 3-4 раза выше скорости износа нижнего пуансона; верхний пуансон изнашивается в меньшей степени, чем нижний. В матрице износ локализуется в основном в зоне прессования. Очень важно, чтобы зазор между стенками пуансона и матрицы был минимальным. Попадание сыпучего материала в зазоры может приводить к заеданию толкателей и поломке пресс-инструмента.

ЛЕКЦИЯ 59.

НАНЕСЕНИЕ ОБОЛОЧЕК НА ТАБЛЕТКИ. НАЗНАЧЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ. ТИПЫ ПОКРЫТИЙ.

Нанесение оболочек преследует следующие цели:

1. придать таблеткам красивый внешний вид,
2. увеличить их механическую прочность,
3. скрыть неприятный вкус, запах и пахкающие свойства таблеток,
4. защитить от воздействия окружающей среды (света, влаги, кислорода воздуха и т. д.),
5. локализовать или пролонгировать действие лекарственного вещества, содержащегося в таблетке,
6. защитить слизистые оболочки пищевода и желудка от разрушающего действия лекарственного вещества.

Покрытия, наносимые на таблетки, в зависимости от их состава и способа нанесения можно разделить на три группы:

1. дражированные,
2. пленочные
3. прессованные.

Дражированные покрытия

Процесс нанесения оболочек *методом дражирования* (наращивания) осуществляется в дражировочных котлах – обдукторах. Обдуктор представляет собой вращающийся котел овальной (чаще всего эллиптической) формы, укрепленной на наклонном валу. Скорость вращения котла меняется в зависимости от хода технологического процесса (от 20 до 60 об./мин). Для получения таблеток с сахарным покрытием используются в основном открытые дражировочные котлы, а также автоматические линии, имеющие от 2 до 6 котлов.

Оболочкой покрывают обычно двояковыпуклые таблетки. Готовый продукт – таблетки, покрытые оболочкой, имеют красивую, овальной (или круглой) формы поверхность.

Дражированные покрытия в настоящее время наносятся на многие таблетки, содержащие гормональные препараты (тиреодин), желчегонные средства и ферментные препараты (аллохол, фестал), синтетические препараты (глутаминовая кислота, акрихин, дипразин), растительные экстракты и БАВ из растений (таблетки из экстракта крушины, раунатин).

Процесс нанесения оболочек *методом наращивания* состоит из нескольких стадий:

1. грунтовка (обволакивание),
2. тестовка (наслаивание),
3. шлифовка (сглаживание)
4. глянцеование.

При этом используются следующие вспомогательные вещества: мука, магния карбонат основной (просеянные через сито с размером отверстий 0,2 мм), сироп сахарный (охлажденный до температуры 20-25 °С и профильтрованный через сито с размером отверстий 0,12 мм), красители (тартразин, индиго, кислотный красный 2 С и др.). Для глянцеования применяют массу, полученную сплавлением растительного масла, воска и парафина или специальную пасту, состоящую из воска, спермацета, бутилацетата и спирта бутилового.

Грунтовка. Эта обработка проводится с целью создания на таблетках широкослойной поверхности – базисного слоя, на котором впоследствии легко нарастить другой слой, который будет хорошо держаться. Таблетки загружают в обдуктор и при вращении последнего (40 об./мин) увлажняют сиропом сахарным и равномерно обсыпают сначала мукой, а через 3-4 мин магния карбонатом основным. После 25-30 мин в котел подают профильтрованный воздух, подогретый до температуры 40-50 °С. Масса высыхает через 30-40 мин. Операцию повторяют 2-3 раза.

Тестовка. Загрунтованные таблетки обливают тестообразной массой, состоящей из муки и сиропа сахарного (1 кг муки на 2 л сиропа), и обсыпают магния карбонатом основным. Затем подают горячий воздух на 30-40 мин. Операцию повторяют 2-3 раза. Далее наслаивают тесто из муки и сиропа (1 кг муки на 2 л сиропа). Эту операцию проводят до 14 раз. В последние порции добавляют краситель. Операцию заканчивают тогда, когда на таблетке образуется слой покрытия, увеличивающий ее массу в 2 раза.

Шлифовка. Сглаживание поверхностей, шероховатостей, небольших выступов и шербинок на поверхности оболочек осуществляется во вращающемся обдукторе небольшим количеством сиропа сахарного с добавлением 1% желатина. Затем таблетки сушат в течение 30-40 мин.

Глянцеование. Массу для глянца небольшими порциями вносят во вращающийся котел. Для ускорения процесса прибавляют небольшое количество талька. Процесс глянцеования может быть проведен и в отдельном котле, внутренние стенки которого предварительно покрыты слоем массы для глянца или слоем воска. Покрытие таблеток оболочками вышеописанным способом отличается значительной трудоемкостью, длительностью (от 8 до 80 ч), трудностью механизации и автоматизации процесса.

В настоящее время разработана *технология покрытия таблеток методом дражирования, основанная на использовании суспензии*, содержащей как увлажнитель, так и порошкообразные вещества. Этот метод позволяет полностью автоматизировать процесс, сократить его до 10 ч, уменьшить энергозатраты и в конечном итоге снизить себестоимость продукции. Технологический процесс состоит из следующих основных стадий: приготовление суспензии, покрытие таблеток, глянцеование.

При изготовлении суспензии в воде комнатной температуры растворяют ПВП в концентрации 0,75%. На полученном растворе готовят сироп сахарный. После охлаждения до комнатной температуры, при постоянном перемешивании последовательно в сироп вносят 1% аэросила (стабилизатор), 1% титана диоксида (пигмент), до 14% магния карбоната основного и 1% талька. В случае необходимости окрашивания покрытия краситель растворяют в воде до внесения ПВП.

Пленочные покрытия создаются на таблетках путем нанесения раствора пленкообразующего вещества с последующим удалением растворителя. При этом на поверхности таблеток образуется тонкая (порядка 0,05-0,2 мм) оболочка. Пленочные покрытия в зависимости от растворимости принято делить на следующие группы:

1. водорастворимые,
2. растворимые в желудочном соке,
3. растворимые в кишечнике
4. нерастворимые покрытия.

Требования к пленкообразующим веществам:

- Полная безвредность для организма.
- Хорошая растворимость в широко доступных органических растворителях.
- Хорошие пленкообразующие свойства.
- Химическая индифферентность.
- Устойчивость при длительном хранении (сохранение прочности, эластичности и растворимости).
- Доступность.

Водорастворимые покрытия улучшают внешний вид таблеток, корректируют их вкус и запах, защищают от механических повреждений, но не предохраняют от воздействия влаги воздуха. Водорастворимые покрытия

растворимые оболочки образуют ПВП, ПЭГ, МЦ, оксипропиленметилцеллюлоза, NaКМЦ, и др., наносимые на таблетки в виде водно-этанольных или водных растворов.

Покрывтия, растворимые в желудочном соке, представляют собой пленки, которые надежно защищают таблетки от действия влаги, в то же время не препятствуют быстрому разрушению их в желудке (в течение 10-30 мин). К пленкообразователям этой группы относятся полимеры, имеющие в молекуле заместители основного характера, главным образом аминогруппы, например диэтиламинометилцеллюлоза, бензиламиноцеллюлоза, парааминобензоаты сахаров и ацетилцеллюлозы и др. Покрывтие таблеток осуществляется растворами указанных веществ в органических растворителях: этаноле, изопропанол, ацетоне и др.

Покрывтия, растворимые в кишечнике, обладают выраженным влагозащитным эффектом. Они локализуют лекарственное вещество в кишечнике, пролонгируя в определенной степени его действие. Варьируя различными полимерами и различной толщиной пленки, можно добиться распада таблетки в определенном отделе кишечного тракта. Для получения покрытий, растворимых в кишечнике, применяют две группы вспомогательных веществ:

- полусинтетические (ацетилфталилцеллюлозу, метафталилцеллюлозу, поливинилацетатфталат, фталаты декстрина, лактозы, маннита, сорбита, бутилстеарат, стеариновая кислота с жирами или жирными кислотами);

- природного происхождения (шеллак, спермацет, церезин, цетиловый спирт).

Пленкообразователи наносят на таблетку в виде растворов в этаноле, изопропанол, этилацетате, ацетоне, толуоле или в смесях указанных растворителей. Для улучшения механических свойств пленок к ним часто добавляют **пластификатор**: диметилфталат, масло касторовое, диэтилстеарат и др.

Нерастворимые покрытия представляют собой пленки с микропористой структурой. Создают их с помощью некоторых синтетических производных целлюлозы, в частности этилцеллюлозы и ацетилцеллюлозы, которые наносят на таблетки в виде растворов в этаноле, изопропанол, ацетоне, хлороформе, этилацетате, толуоле и др. Для увеличения прочности и эластичности оболочек в их состав добавляют пластификаторы: масло касторовое, мочевины, уретан, воски.

Механизм высвобождения лекарственного вещества из таблеток с нерастворимыми оболочками состоит в том, что пищеварительные соки могут быстро проникать сквозь поры оболочки и растворять действующее вещество таблетки или вызывать его набухание.

В первом случае растворенное вещество диффундирует через пленку в обратном направлении, во втором – происходит разрыв оболочки, после чего лекарственное вещество высвобождается обычным способом.

Нанесение пленочных покрытий на таблетки осуществляется

1. в дражировочных котлах,
2. в псевдооживленном слое
3. установках центробежного действия.

Метод нанесения покрытий в дражировочном котле. Данный метод прост, отличается высокой производительностью, позволяет получить на таблетках тонкое, равномерной толщины покрытие. Для нанесения покрытия двояковыпуклые таблетки загружаются в дражировочный котел, который в период работы вращается со скоростью 40-60 об./мин. Перед началом процесса покрытия с поверхности таблеток удаляется пыль (с помощью воздушной струи, вакуума или отсеивания). Покрывающий раствор вводится в котел обычно путем многократного разбрызгивания (с помощью установленной у отверстия котла форсунки), так как отдельные слои оболочки слишком тонки и непрочны. После нанесения последнего слоя покрытия таблетки во вращающемся обдувателе обдуваются в течение 5-10 мин холодным воздухом, затем выгружаются и, если необходимо, досушиваются при комнатной температуре до полного удаления остатков растворителя.

Для нанесения пленочных покрытий на таблетки из растворов на основе органических растворителей применяется установка типа УЗЦ-25,

Масса таблеток, загружаемых в котел одновременно, составляет 25 кг. Продолжительность цикла – не более 4 ч. Покрытие наносится из этанола-ацетонового или ацетонового раствора.

Нанесение покрытий в псевдооживленном слое.

Для получения пленочных покрытий используют водные растворы оксипропилметилцеллюлозы, аммонийных солей шеллака и ацетилфталилцеллюлозы. Для увеличения адсорбции молекул пленкообразователя на границе раздела фаз таблетка-раствор и для исключения проникновения влаги из раствора внутрь таблетки ее поверхности необходимо придать гидрофобность – нанести слой 1-2% растительного (подсолнечного) масла.

Разовая загрузка таблеток, подлежащих покрытию, составляет 60 кг. Температура сжижающего воздуха – 18-75 °С. Время покрытия – до 3 ч. В аппарате могут покрываться таблетки диаметром 7-9 мм, при радиусах сферы 1,5; 1,1; 0,75.

Нанесение покрытий в установке центробежного действия. Этот процесс осуществляется движением обрабатываемых материалов тонким слоем по вращающимся рабочим поверхностям (в поле центробежных сил). Существенными преимуществами их является большая поверхность контакта смешиваемых фаз и низкие удельные энергетические затраты.

Пленочные покрытия являются наиболее перспективными. Они незначительно (на 3-5%) увеличивают массу таблеток, более выгодны экономически, позволяют получить качественную продукцию, улучшают санитар-

но-гигиенические условия производства. Отечественная промышленность выпускает таблетки с пленочной оболочкой (ПАСК-натрий, кислота глютаминовая, антибиотики тетрациклинового ряда и др.).

Прессованные покрытия. Этот способ наложения оболочек требует таблеточных машин специальных конструкций.

Для нанесения прессованного покрытия предложено несколько конструкций машин. Все они состоят из двух таблеточных машин ротационного типа. В одной из них производятся сами таблетки, в другой – наложение оболочки. агрегат, «Drysota» («Драйкота») производства английской фирмы «Манести». Отечественная конструкция для изготовления таблеток с твердым покрытием – РТМ-24Д, подобно машине «Драйкота», состоит из двух прессов, каждый из них однопоточный с 24 комплектами пресс-инструмента. Производительность машины от 15 000 до 60 000 таблеток в час, при диаметре таблеток от 8 до 16 мм.

Для получения прессованных оболочек используется гранулят различного состава в зависимости от целей, которые преследует покрытие. Если покрытие защитное (и преследует цель скрыть неприятный вкус, запах лекарственного вещества), то в его состав могут входить сахароза, лактоза, крахмал, мука пшеничная, кислота стеариновая и ее соли. Если при покрытии преследуют цель локализации действия лекарственного вещества, то в его состав чаще всего вводят метилфталилцеллюлозу или ацетилфталилцеллюлозу.

При изготовлении таблеток пролонгированного действия лекарственное вещество вводят как в ядро, так и в состав покрытия. При этом покрытие получают из гранул легко распадающихся в желудке, а ядро готовят на основе гранулята, не распадающегося в желудочном соке. Такое прессованное покрытие после приема таблетки быстро разрушается и освобождает лекарственное вещество (доза называется начальной), а затем медленно распадается таблетка (ядро), поддерживая постоянную концентрацию вещества в организме.

Таблетки с прессованными покрытиями позволяют преодолеть явления несовместимости и при необходимости совместить в одной лекарственной форме химически реагирующие вещества. В этом случае покрытие и ядро таблетки можно составить из сахарного, лактозного или другого гранулята, но в состав ядра включить одно лекарственное вещество, а в состав покрытия – другое.

Кроме указанных выше возможностей, которые открывают прессованные покрытия, они обладают еще одним очень важным достоинством – быстротой, с которой производится нанесение покрытий.

Наряду с достоинством этот способ нанесения покрытий имеет свои недостатки: трудность регенерации брака, большой расход материала для покрытия, большие размеры и масса таблеток, неравномерность оболочки по толщине. Существенным недостатком прессованных покрытий является их значительная пористость, что в ряде случаев приводит к набуханию таблеток (ядер), при поглощении ими влаги из воздуха, проникающего сквозь поры оболочки. Результатом этого является образование трещин в прессованной оболочке или даже ее отслаивание.

ЛЕКЦИЯ 60

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

К таблеткам, выпускаемым фармацевтической промышленностью, предъявляется ряд требований, изложенных в ГФ XI. Одно из основных условий промышленного производства таблеток — соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативно-технической документации.

Качество выпускаемых таблеток определяется различными показателями, подразделяющимися на группы:

- Органолептические.
- Физические.
- Химические.
- Бактериологические.
- Биологические.

К физическим показателям качества относятся

- геометрические (форма таблетки, геометрический вид поверхности, отношение толщины таблетки к ее диаметру и т. д.)
- собственные физические показатели (масса таблетки, отклонения от заданной величины массы, показатели прочности, пористости, объемной плотности, а также показателя внешнего вида — окрашенность, пятнистость, целостность, наличие знаков или надписей, отсутствие металлических включений и т. д.).

К химическим показателям относятся:

- распадаемость,
- растворимость
- постоянство химического состава,
- активность лекарственного вещества,
- срок годности таблеток,
- их стабильность при хранении и т. д.

К бактериологическим показателям качества относятся

- обсемененность таблеток микроорганизмами, спорами и бактериями непатогенного характера с со-

держанием их не более установленного количества.

Контроль качества готовых таблеток проводят согласно требованиям фармакопейной статьи «Таблетки », а также частным фармакопейным статьям по следующим показателям:

- органолептические свойства (ГФ XI изд., вып. 2, с. 154—155);
- механическая прочность (ГФ XI изд., вып. 2, с. 157—158);
- распадаемость (ГФ XI изд., вып. 2, с. 158—159);
- растворение (ГФ XI изд., вып. 2, с. 159—160);
- средняя масса таблеток и отклонение в массе отдельных таблеток (ГФ XI изд., вып. 2, с. 156);
- содержание лекарственных веществ в таблетках (ГФ XI изд., вып. 2, с. 156);
- однородность дозирования (ГФ XI изд., вып. 2, с. 156—157);
- определение талька, аэросила (ГФ XI изд., вып. 2, с. 157).

Некоторые дополнительные требования по качеству таблеток изложены в частных фармакопейных статьях.

Оценка внешнего вида таблеток.

Просматривают 20 таблеток и делают заключение о дефектах поверхности и/или их отсутствии. Определяют с помощью штангенциркуля размеры таблетки (диаметр, высота), тип таблетки согласно ОСТу 64-072-89, а также цвет и разделительную риску. На таблетках не должно быть следующих дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи, разделительной риски:

- выступы (поверхность в выступах, прилипших частиц порошка);
- углубление (лунки, выкрошенные части таблеток);
- грязь или пыль на таблетках;
- мраморность (неравномерный цвет, локальное, местное изменение цвета);
- сколы (отслоение или сколы таблетки, уменьшение толщины);
- слипание (слипание двух таблеток вместе или их соединение разрушенными поверхностями);
- крошение;
- деформация (нарушение округлости формы);
- царапины (нанесение риски — царапины по поверхности таблеток);
- дефект покрытия (поверхность покрытия неравномерна, различной толщины, смещена по отношению к ядру).

Таблетки должны иметь круглую или иную форму с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями, поверхность должна быть гладкой и однородной, цвет — равномерным, если в частных статьях нет других указаний.

Определение распадаемости таблеток

Под *распадаемостью* подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией.

Распадаемость и растворимость таблеток также зависят от следующих факторов

- количества и природы связывающих веществ;
- количества и природы разрыхляющих веществ, способствующих распадаемости таблеток;
- давления прессования;
- физико-химических свойств веществ, входящих в таблетку -прежде всего от способности их к смазываемости, набуханию и растворимости.

Определение данного показателя проводят в колбе или с использованием специальных приборов, принцип работы которых изложен ниже.

Определение в колбе (Метод ГФ X изд., в настоящее время используется только для предварительной оценки). Таблетку помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, имеющей температуру 37 ± 2 °С. Колбу медленно покачивают (1-2 раза в секунду). Оценку распадаемости производят на основании не менее 6 определений. Таблетки считают распавшимися, если все взятые для испытания таблетки растворились или превратились в рыхлую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

Прибор ХНИХФИ «качающаяся корзинка» состоит из сборной корзинки, состоящей из 6 стеклянных трубок, сосуда емкостью 1 л для жидкости, в которой проводят испытание распадаемости таблеток, термостатического устройства, позволяющего поддерживать температуру жидкости в пределах 37 ± 2 °С, электромотора, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте циклов 28-32 в минуту на расстояние не менее 5 и не более 6 см.

В каждую трубку корзинки помещают одну таблетку, корзинку опускают в стакан, содержащий воду, кислый раствор пепсина или щелочной раствор панкреатина, как указано в отдельных статьях. Корзинку приводят в движение. По истечении определенного времени все таблетки должны распаться. Наблюдающийся в некоторых случаях нерастворившийся остаток должен быть настолько мягким, что разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

Также для определения распадаемости таблеток используют *Прибор 545-АК-1* выпускается МНПО «Минмедбиоспецтехоборудование».

Ряд приборов для определения времени распадаемости предложен фирмой «Эрвека» (Германия), в частности, ZT-6.

Для приготовления стандартного кислого раствора пепсина 6 мл концентрированной хлористоводородной кислоты смешивают в стакане примерно с 500 мл воды, в смеси растворяют 3 г пепсина фармакопейной активности, полученный раствор количественно переводят в мерную колбу емкостью 1 л и доводят до метки.

Для приготовления стандартного щелочного раствора панкреатина 15 г натрия гидрокарбоната растворяют в стакане в 250-300 мл воды, добавляют 3 г панкреатина фармакопейной активности. Полученный раствор количественно переводят в мерную колбу емкостью 1 л и доводят водой до метки.

Нормы распадаемости (растворимости) таблеток:

- 1) обычные таблетки – (среда вода), 15 мин;
- 2) таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке – (среда вода), 30 мин (если нет других указаний в отдельных фармакопейных статьях). Таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 2 ч в кислом растворе пепсина (пепсина 3 г, кислоты хлористоводородной концентрированной 6 мл, воды до 1 л), а после промывки водой должны распадаться не более чем за 1 ч в щелочном растворе панкреатина (панкреатина 3 г, натрия гидрокарбоната 15 г, воды до 1 л);
- 3) сублингвальные таблетки – (среда вода), 30 мин;
- 4) таблетки для приготовления растворов – (среда вода), 5 мин;
- 5) таблетки пролонгированного действия – по методикам, приведенным в отдельных фармакопейных статьях;
- 6) таблетки вагинальные – молочнокислая среда (см. отдельные фармакопейные статьи или ФСП), не более 10 мин.

Распадаемость всех видов таблеток проверяют ежегодно.

Определение скорости высвобождения (тест «Растворение») вещества из таблетки

Определение распадаемости таблеток не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение об их доступности и надлежащих условиях производственного процесса.

Более надежным контролирующим методом является тест «Растворение». Под *растворением* подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы. *Стандартные условия* проведения испытания должны быть указаны в частной статье на конкретную лекарственную форму (*используемый тип аппарата, среда растворения, скорость перемешивания, время отбора проб, аналитический метод определения лекарственного вещества в растворе, количество лекарственного вещества или лекарственных веществ, которое должно перейти в раствор за нормируемое время*). Существенным недостатком, который имеет тест «Растворение», является длительность. Время, необходимое для выполнения определений этого типа, зависит от растворимости лекарственного вещества и от метода анализа, используемого для количественного определения вещества в растворе.

В зависимости от скорости растворения лекарственных веществ из лекарственных форм различают следующие группы готовых лекарственных препаратов:

- 1 группа: таблетки без оболочки, покрытые желудочно-растворимой (простой) оболочкой и капсулы;
- 2 группа: желудочно-резистентные таблетки и капсулы;
- 3 группа: таблетки и капсулы с модифицированным растворением (высвобождением).

Приборы для определения скорости растворения. Используют отечественный прибор «вращающаяся корзинка» 545-АК-7, прибор фирмы «Эрвека», приборы «вращающаяся корзинка» и «лопастная мешалка», предлагаемые ОФС 42-0003-00 «Растворение».

При работе с приборами «вращающаяся корзинка» и «лопастная мешалка», предлагаемыми ОФС 42-0003-00 в качестве растворяющей среды могут применяться вода очищенная, растворы кислоты хлористоводородной с различными значениями pH (допустимое отклонение значений $\text{pH} \pm 0,05$). В отдельных случаях могут быть использованы водные растворы с добавлением ферментов, ПАВ (например, натрия додецилсульфат, твин-80 и др.) в низких концентрациях. Объем среды растворения, если нет других указаний в частных статьях, обычно составляет 900 мл, но не может быть менее 500 мл. Температура среды растворения $37 \pm 0,5$ °C, если нет других указаний в частных статьях. Скорость вращения должна быть 100 об./мин (вращающаяся корзинка) или 50 об./мин (лопастная мешалка). Допустимое отклонение скорости вращения от заданной ± 2 об./мин.

При использовании прибора «вращающаяся корзинка», если нет других указаний в частной статье, помещают одну единицу лекарственной формы в сухую корзинку. Корзинку опускают в сосуд со средой растворения так, чтобы до дна сосуда было 25 ± 2 мм, обращая внимание на отсутствие пузырьков воздуха на поверхности лекарственной формы, и включают аппарат.

При использовании прибора «лопастная мешалка», если нет других указаний в частной статье, одну единицу лекарственной формы помещают непосредственно в сосуд со средой растворения до начала

вращения мешалки. В отдельных случаях для предотвращения всплытия испытуемый образец может быть зафиксирован в сосуде с помощью инертной металлической проволоки или каким-либо другим способом.

Корзинка и лопасть должны вращаться с нормируемой скоростью. Пробу отбирают в средней зоне на расстоянии не менее 1 см от внутренней стенки сосуда. Время отбора проб должно быть указано в частных статьях. Для препаратов *1 группы* это время составляет 45 минут. Испытание проводят на шести единицах лекарственной формы. Количество вещества перешедшего в раствор должно составлять не менее 70 % от количества, указанного на этикетке. Если при этом один результат не соответствует норме, то испытание повторяют еще на 6 единицах лекарственной формы.

Для лекарственных препаратов *2 группы* испытание проводят на шести единицах лекарственной формы в две стадии:

- **кислотная:** скорость растворения лекарственного вещества из лекарственной формы оценивается по количеству действующего вещества, перешедшего в 0,1 н раствор кислоты хлористоводородной в течении 60 минут, которое должно составлять не более 10 % от количества препарата, указанного на этикетке;

- **буферная:** после замены среды растворения на буферный раствор с pH 6,8 в раствор в течении 45 минут должно перейти не менее 70 % препарата от количества препарата, указанного на этикетке. Если при этом один результат не соответствует норме, то испытание повторяют еще на 6 единицах лекарственной формы.

Для лекарственных препаратов *3 группы* испытание проводят на 6 единицах лекарственной формы. При проведении испытания должны учитываться результаты растворения, полученные не менее чем для трех временных интервалов. Среднее значение для 6 определений всех временных интервалов должно соответствовать установленным от нормируемого частной статьей в пределах $\pm 15\%$ для любого временного интервала. Если при этом один результат не соответствует норме, то испытание повторяют еще на 6 единицах лекарственной формы.

Испытание по «суммарной» пробе проводится на выше упомянутых приборах, в которые помещается несколько штук образцов лекарственной формы одновременно и аппарат приводится в рабочее состояние. Во всех 3-х случаях, т. е. для лекарственных форм *1, 2 и 3 группы*, при проведении испытания «суммарной» пробы из 6 единиц лекарственной формы, 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.

Предложены *приборы с автоматическим отбором проб для анализа*. В этих приборах в определенные интервалы времени пробы среды растворения переносятся в проточную кювету спектрофотометра, где автоматически анализируются и регистрируются, а затем возвращаются в сосуд растворения или переносятся в собирающий сосуд (приемник). В последнем случае в сосуд среды растворения вносится адекватное количество растворителя. Автоматизация позволяет снизить погрешность анализа, повысить производительность исследований и контрольно-аналитических служб предприятий.

Определение прочности таблеток

Под прочностью таблеток подразумевают их способность не крошиться и выдерживать механические нагрузки определенной величины.

Механическая прочность таблеток зависит от многих факторов.

- В случае применения способа прямого прессования прочность таблеток будет зависеть от физико-химических свойств прессуемых веществ.
- Прочность таблеток, получаемых методом влажной грануляции, зависит от количества, природы связывающих (склеивающих) веществ, от величины давления прессования и от влажности таблетлируемого материала.

Предложен ряд способов объективной количественной оценки прочности таблеток, основанных на принципах разрушающегося давления и истирания.

Испытание прочности на давление

В приборах для испытания прочности таблеток давлением применяют следующие усилия: раскалывание, раздавливание и разлом.

Прибор ХНИХФИ.

На Ждановском заводе технологического оборудования медицинской промышленности для определения прочности таблеток сконструирован *прибор ПИТ-20* Прибор регистрирует разрушающее усилие до 200 Н. Максимальный диаметр таблетки 20 мм.

Прибор «Эрвека». Из приборов зарубежного производства известен прибор фирмы «Эрвека» (ФРГ). Он работает полуавтоматически. Давление, которое фиксируется по шкале с делениями от 0 до 15 кг, оказывается до тех пор, пока поршень не разрушит таблетку. Прочность (n) вычисляют путем деления раздавливающей нагрузки Р на произведение диаметра (d) и высоты таблетки (h) в миллиметрах. Эта величина должна быть не ниже 0,06, т. е.

$$n = \frac{P}{dh} \geq 0,06$$

Определение прочности по истираемости.

В основе работы приборов для определения прочности таблеток по истираемости лежат принцип вращения таблеток в приборе и учет порошка, образовавшегося в результате их истирания. Предложены два типа истирателей – барабанные и трубчатые.

Барабанный истиратель, предложенный М.С. Махкамовым, имеет 4 лопасти треугольной формы. Продолжительность истирания 5 мин. Результаты аналогичны таковым, получаемым на аппарате «Эрвека».

Барабан в приборах 545 Р-АК-8 МНПО «Минмедбиоспецтехоборудование» и фирмы «Эрвека» (ФРГ) имеет 12 лопастей и вращается со скоростью 20 об./мин. Для определения прочности на истирание 10 таблеток обеспыливают, взвешивают с точностью до 0,001 г и помещают в барабан, прикручивают крышку и поворотом ручки реле времени включают прибор на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени автоматически отключается привод и барабан останавливается. Целые и слегка истертые таблетки высыпают из барабана, отсеивают пыль и сколы и определяют массу оставшихся после отсева таблеток с точностью до 0,001 г. Геометрическая форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

Известны приборы, определяющие прочность таблеток на сжатие, изгиб, удар и др. Наиболее распространены приборы на сжатие таблетки, преимущество которых заключается в простоте укладки таблетки, универсальности, т. е. пригодности для таблеток различного диаметра и формы и относительно малых разрушающих усилий.

Трубчатые истиратели. Известная конструкция Ленинградского химико-фармацевтического института (в настоящее время Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия) представляет собой систему из трех трубок из оргстекла длиной 170 мм и различного диаметра (17, 22, 30 мм) с сетками для отсева порошка. Рекомендуется производить определение в течение 3 мин при частоте качания 300 об./мин. Допустимая истираемость не более 10%. В настоящее время не находит широкого применения.

Средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток.

Взвешивают 20 таблеток с точностью до 0,001 г и полученный результат делят на 20. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее — $\pm 10\%$;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г — $\pm 7,5\%$;
- массой 0,3 г и более — $\pm 5\%$;
- масса отдельных покрытых оболочкой таблеток, полученных методом наращивания, не должна отличаться от средней массы более чем на $\pm 15\%$.

Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, превышающие указанные пределы, но не более чем вдвое.

Определение содержания лекарственных веществ в таблетках.

Подготавливают навеску растертых таблеток (не менее 20 шт.), для таблеток, покрытых оболочкой, испытания проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях. Отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять при дозировке лекарственных веществ до 0,001 г $\pm 15\%$; от 0,001 до 0,01 $\pm 10\%$; от 0,01 до 0,1 $\pm 7,5\%$; от 0,1 и более 2 $\pm 5\%$, если нет других указаний в частных статьях.

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. От серии, подлежащей испытанию, отбирают пробу таблеток в количестве 30 шт. В каждой из 10 таблеток определяют содержание лекарственного вещества. Содержание лекарственного вещества в одной таблетке может отклоняться не более чем на $\pm 15\%$ от среднего содержания и ни в одной таблетке не должно превышать $\pm 25\%$. Если из 10 испытанных таблеток 2 таблетки имеют отклонения содержания лекарственного вещества более чем на $\pm 15\%$ от среднего, определяют содержание лекарственного вещества в каждой из оставшихся 20 таблеток. Отклонение в содержании лекарственного вещества ни в одной из 20 таблеток не должно превышать более чем $\pm 15\%$ от среднего.

ЛЕКЦИЯ 61 КАПСУЛЫ ЖЕЛАТИНОВЫЕ

Характеристика капсул как лекарственной формы. Классификация

Капсулы – это дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного вещества, заключенного в оболочку.

Основными достоинствами данной лекарственной формы являются:

1. Защита лекарственного вещества от влияния света, влаги, кислорода воздуха.

2. Точность дозирования лекарственных веществ.
3. Маскировка неприятного вкуса, запаха лекарственных средств.
4. Удобство приема красящих веществ.
5. Защита слизистой оболочки желудка от раздражающего действия некоторых препаратов.
6. Замедление высвобождения лекарственных веществ, в связи с этим обеспечение пролонгированности их терапевтического эффекта и снижение токсичности.
7. Высокая биологическая доступность ввиду отсутствия балластных вспомогательных веществ.
8. Возможность локализации высвобождения лекарственных веществ в кишечнике.
9. Практически полная механизация и автоматизация производства.

Недостатком капсул является гигроскопичность желатиновой оболочки капсул и невозможность их заполнения веществами растворяющимися оболочку.

Различают два типа желатиновых капсул:

1. Твердые, состоящие из корпуса и крышечки, свободно входящих одна в другую.
2. Мягкие с цельной оболочкой.

Твердые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных и гранулированных веществ. Они выпускаются восьми размеров в зависимости от их вместимости.

Мягкие желатиновые капсулы обычно имеют сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, вместимостью до 1,5 мл. В них капсулируют жидкие и пастообразные лекарственные вещества. Капсулы вместимостью 0,1-0,2 мл, наполненные маслянистыми жидкостями, называют иногда жемчужины или перлы. Капсулы с удлиненной шейкой – тубатины, из которых легко выдавить содержимое, отрезав кончик шейки.

Технологическая схема производства.

Получение капсул состоит из нескольких стадий:

1. Приготовление желатиновой массы.
2. Формирование капсул.
3. Наполнение.
4. Покрывание оболочками.
5. Оценка качества.

Стадии формирования и наполнения капсул могут быть совмещены, а стадия покрытия оболочками может отсутствовать.

Приготовление желатиновой массы. Для производства желатиновой массы используются желатин, вода и пластификатор, от соотношения которых зависит тип получаемых капсул. Для обеспечения эластичности капсул в желатиновую массу добавляют пластификаторы (глицерин, сорбит, полиэтиленсорбит с оксиэтиленом, гексатропол). Количество пластификатора (чаще всего глицерина) определяется свойствами оболочки и составляет для твердых капсул до 0,3 %, для мягких до 20-25 %.

В состав желатиновой массы могут входить:

- Для обеспечения антимикробной устойчивости - консерванты (калия метабисульфит, кислота бензойная, натрия бензоат, кислота салициловая, нипагин, нипазол).
- Для окрашивания – красители (диоксид титана, кислотный красный 2С, тропеолин 00 и др.).
- Для придания вкуса – сахар.
- Для получения кислотоустойчивых капсул – пленкообразователи (этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, ацетифталат целлюлозы).

Качество капсул определяется технологией получения желатиновой массы и методом изготовления оболочек.

Желатиновую массу готовят в реакторе с паровой рубашкой и якорной мешалкой. **В зависимости от вида капсул (метода изготовления) получение желатиновой массы может проходить двумя способами:**

1. С набуханием желатина, используют при его больших концентрациях. Чаще всего капсулы получают методом прессования.
2. Без набухания желатина.

Формирование капсул

Получение оболочек капсул осуществляют тремя методами:

метод «погружения»;

1. капельный метод ;
2. метод прессования;

Методом погружения получают как мягкие, так и твердые капсулы на капсульных машинах. Метод основан на использовании металлических форм (оливы, стержни), смазанных растительными или минеральными маслами.

При изготовлении твердых капсул металлические стержни цилиндрической формы двух размеров, закрепленные на раме, погружаются в желатиновую массу, вращаясь, поднимаются и высушиваются сначала при температуре 26-27⁰С, влажности 45-50%, затем при температуре 18⁰С, влажности 70-75%. Данный температурный режим обеспечивает необходимые физико-химические свойства. Сильно высушенные капсулы – твердые и хрупкие, избыток влаги в оболочке приводит к бактериальному разложению желатина.

Готовые половинки капсулы подрезают у основания и подаются на комплектование и наполнение.

Мягкие капсулы получают по аналогичной технологии, но формирование оболочки проводят при охлаждении и последующем высушивании. Пустые мягкие капсулы укладывают на специальные штативы отверстиями вверх и наполняют жидкими лекарственными веществами с помощью дозаторов поршневого типа, далее отверстие запаивают каплей желатиновой массы или нагреванием.

Капельный метод позволяет получать шарообразные капсулы без шва на автомате голландской фирмы «Globex Mark» с одновременным заполнением жидким лекарственным веществом или лекарственной формой (раствор, суспензия, эмульсия).

Метод обеспечивает высокую точность дозирования, гигиеничность производства, экономный расход желатиновой массы. Относительным недостатком является необходимость использования растворов лекарственных веществ близких по плотности и вязкости к маслу (например, масляные растворы витаминов А, Д, Е, К, нитроглицерин, валидол, рыбий жир). **Метод прессования** (штампования) используют для получения мягких капсул с поперечным швом на машинах, представляющих собой **горизонтальный капсульный пресс**.

Формирование капсул осуществляется из желатиновой массы. Метод заключается в помещении ранее приготовленного тонкого желатинового листа на металлические плиты, имеющие углубления в виде половины капсулы (матрицы). Матрицы обогриваются горячей водой температуры 45-55⁰С, за счет этого желатиновая лента размягчается и выстилает ячейки. В полученное углубление подается твердое или жидкое лекарственное вещество, после чего другой нагретый желатиновый лист с помощью второй плиты закрывает капсулы, заштамповывая при этом их края.

Недостатком данных машин является их низкая производительность. Более производительным является **барабанный капсульный пресс Шерера**. Принцип работы барабанного пресса аналогичен горизонтальному.

Высокой производительностью обладает также **автомат SSC-1 фирмы «Leiner»** (Англия). Данный аппарат также относится к барабанным прессам и принцип его работы аналогичен прессу Шерера. Отличие состоит в том, что формирование желатиновой ленты входит в технологический цикл автоматической линии.

Наполнение капсул. Данная стадия необходима для мягких и твердых капсул, изготавливаемых методом погружения, т.к. капельный и штамповочный методы предусматривают наполнение на стадии формирования капсульных оболочек.

Заполнение твердых капсул осуществляется на полуавтоматах и автоматах фирм: Eli Lilli, R. Sherer (США), «Hofliger und Karg» (Германия). Наиболее усовершенствованные аппараты отличаются высокой производительностью и точностью дозирования $\pm 2-5\%$. После наполнения во избежание соскакивания крышечки капсулы герметически закупориваются подплавленной лентой желатина или раствором ПВС на аппаратах для заполнения или специальных установках фирмы «Diaf» (Дания).

Мягкие капсулы заполняются лекарственным веществом через шприц с помощью дозатора и запаиваются. Далее капсулы передаются на шлифовку и покрытие оболочками.

Покрывание оболочками. Стадия покрытия капсул оболочками используется в первую очередь для локализации высвобождения лекарственного вещества в кишечнике с целью защиты слизистой оболочки желудка от раздражающего влияния некоторых лекарственных веществ.

В настоящее время покрытие твердых капсул проводят 5 % раствором ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) в смеси с ацетоном и спиртом (3:1) или добавляют АФЦ в количестве 30% желатиновую массу. Для получения кишечнорастворимых капсул капельным методом наиболее пригодны растворы желатина с добавлением 15-30% АФЦ, обеспечивающие устойчивость к действию кислого раствора пепсина в течение 3 ч.

В качестве покрытий для пролонгирования действия лекарственного вещества можно использовать смесь фталата оксипропилметилцеллюлозы и дибутилфталата.

Пленочные покрытия применяются также с косметической целью для придания блеска, уменьшения прозрачности, для получения влагостойчивых капсул, повышения герметичности. Для этого применяют кислоты стеариновую, поливинилацетат, ацетилированные моноглицериды и др.

На всех стадиях технологического процесса выявляют капсулы с дефектами и их регенерируют. Так, мягкие капсулы с жидким лекарственным веществом разрезают и помещают в центрифугу. Отделенное лекарственное вещество фильтруют и анализируют. Оболочки капсул промывают и используют для получения желатиновой массы.

Оценка качества капсул

Стандартизацию капсул проводят согласно ГФ XI издания, вып.2 по следующим показателям: средняя масса, однородность дозирования, распадаемость и растворение.

Для определения **средней массы** взвешивают 20 невскрытых капсул, определяют среднюю массу одной капсулы. Затем взвешивают каждую капсулу по отдельности и считают отклонение от средней массы, которое не должно превышать $\pm 10\%$.

После этого капсулы вскрывают, удаляют содержимое. Мягкие капсулы после освобождения от лекарственного вещества промывают летучим растворителем и просушивают. Затем каждую оболочку взвешивают и определяют среднюю массу содержимого капсулы. Отклонение в массе не должно превышать $\pm 10\%$.

Испытание на **однородность дозирования** проводят для капсул, содержащих 0,05 г и менее лекарственного вещества, согласно статье «Таблетки» или указаниям частных статей.

Определение **распадаемости** проводят согласно приложению 3 к статье «Таблетки» на приборе «качающаяся» корзинка. Если в частных статьях нет других указаний, то время распадаемости не должно превышать 20 минут.

Растворение капсул определяют согласно статье «Таблетки» или указаниям частных статей на приборе «вращающаяся» корзинка.

Количественное определение и другие показатели определяют согласно указаниям частных статей.

Для **упаковки** капсул используют стеклянные или пластмассовые флаконы, банки. Может использоваться также контурная ячейковая упаковка с ячейками из ПВХ, термосклеенная с алюминиевой фольгой.

Капсулы должны **храниться** в условиях, обеспечивающих их стабильность в течение установленного срока годности, при необходимости – в прохладном месте.

ЛЕКЦИЯ 62

ДРАЖЕ. МИКРОДРАЖЕ. ГРАНУЛЫ. МИКРОГРАНУЛЫ.

Драже – твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного насаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку).

Драже имеют правильную шаровидную форму. Масса их колеблется в пределах от 0,1 до 0,5 г.

В виде драже можно выпускать трудно таблетлируемые лекарственные вещества.

Драже позволяет скрыть неприятный вкус лекарственных веществ, уменьшить их раздражающее действие, предохранить от воздействия внешних факторов.

Однако в этой лекарственной форме трудно обеспечить точность дозирования,

распадаемость в требуемые сроки,

быстрое высвобождение лекарственных веществ.

Драже не рекомендуются детям.

В связи с этим эта лекарственная форма не относится к числу перспективных.

Промышленное производство драже осуществляется в дражировочных котлах, конструкция которых непрерывно совершенствуется. Самая современная модель из дражировочных котлов – котел итальянской фирмы «Пеллегрини».

Процесс изготовления драже складывается из следующих технологических стадий и операций:

ВР-1. Санитарная подготовка производства (подготовка помещений, оборудования, воздуха, технологической одежды и персонала).

ВР-2. Подготовка материала.

ВР-2.1. Сушка.

ВР-2.2. Измельчение.

ВР-2.3. Просеивание.

ТП-3. Дражирование.

ТП-3.1. Изготовление сахарной крупки.

ТП-3.2. Нарращивание на крупку основной массы.

ТП-3.3. Сушка.

ТП-3.4. Шлифовка.

ТП-3.5. Глянцовка.

ТП-4. Стандартизация.

УМО-5. Фасовка, упаковка и маркировка.

ВР-1. Санитарная подготовка производства (подготовка помещений, оборудование, воздух, технологической одежды и персонала)

Данная стадия проводится согласно требований ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)». На этой стадии проводятся мероприятия, направленные на обеспечение надлежащих санитарных условий производства драже и в конечном итоге микробиологической чистоты конечного продукта. Кроме того, проводятся работы, позволяющие в дальнейшем оборудованию работать в оптимальном режиме.

ВР-2. Подготовка материала

На фармацевтическом предприятии сырье поступает на склад сырья и хранится в течение определенного времени. Лекарственные и вспомогательные вещества обычно отвечают требованиям нормативной документации. Но, несмотря на это, проводят обязательный анализ на соответствие сырья этим требованиям. При необходимости лекарственные и вспомогательные вещества подсушивают, измельчают и просеивают. Их смешивают в соотношениях, указанных в промышленных регламентах на получение драже.

ТП-3. Дражирование

ТП-3.1. Изготовление сахарной крупки

Подсушенный крупнокристаллический сахарный песок для удаления мелких частиц просеивают через сито. Кристаллы схода одинаковой крупности загружают в дражировальный котел в строго рассчитанном количестве (1/5 – 1/6 объема) и смачивают сиропом, состоящим из смеси сахара, воды и патоки в соотношении 100 : 50 : 65-70, а потом обсыпают сахарной пудрой. Нанесение сиропа и пудры повторяют несколько раз до тех пор, пока в 1 г полученной массы не будет содержаться 22 маленьких шарика, называемых «крупкой». Для отбора крупку просеивают через сито, имеющее отверстие диаметром 3,7 мм. Крупку выгружают из котла и высушивают на открытом воздухе 16 часов.

ТП-3.2. Нарращивание на крупку основной массы

Определенное количество сахарной крупки помещают в дражировальный котел и смачивают поливочным сиропом, содержащим 65-78% сухих веществ. Его берут столько, чтобы шарики были равномерно смочены.

Поливочные сиропы готовят, исходя из состава и количества, приведенных в промышленных регламентах.

При необходимости сиропы подкрашивают соответствующими красителями или добавляют ароматические вещества. На увлажненную крупку насыпают определенное количество мелкого порошка смеси лекарственных и вспомогательных веществ, и все тщательно перемешивают. Отбирают шарики одного размера, пропуская их через сито, и определяют количественное содержание лекарственных веществ.

Откалиброванную крупку помещают в дражировальный котел и производят накатку сахарной пудры и сиропа, окрашенного в требуемый цвет. Нарращивание производят до получения шариков определенной массы и размера.

ТП-3.3. Сушка

Откалиброванные шарики высушивают в дражировальном котле или в цехе на открытом воздухе определенное время.

ТП-3.4. Шлифовка

Высушенные шарики помещают в дражировальный котел и смачивают сахарным сиропом, содержащим 65% сахара. Перемешивание продолжают до тех пор, пока поверхность шариков не будет покрыта тонким равномерным слоем сиропа, который сушат 30-40 минут в дражировальном котле.

ТП-3.5. Глянцевка

Вращение котла продолжают до появления удовлетворительного блеска на шариках. В котел вносят массу для глянцевания (чистейший тальк, масло какао и др.). Глянцевание могут проводить и в отдельных котлах, стенки которых предварительно натирают воском или массой для глянцевания.

ТП-4. Стандартизация

Драже, как лекарственная форма должны отвечать требованиям, которые к ним предъявляются. Поэтому при оценке их качества проверяют показатели, представленные в таблице.

УМО-5. Фасовка, упаковка и маркировка

Драже расфасовывают в небольшие стеклянные банки из темного стекла, пластмассовые флаконы с навинчивающимися крышками или запрессовывают в целлофан. Такие виды упаковки предохраняют драже от воздействия внешней среды и обеспечивают стабильность в течение установленного срока годности. В одной упаковке выпускают по 20, 40, 50 и 100 штук в зависимости от фармакологического действия.

Отчет драже механизирован. При этом используется тоже оборудование, что и при фасовке таблеток: автомат непрерывного формирования для упаковки в полиэтиленовую пленку и фольгу, автомат циклического формирования, автомат АУТ, счетную машину (ЭСМ), барабанную машину А.Я. Керсона и плоскощетную машину А.Я. Керсона.

Наполненные флаконы подаются на стол-накопитель и далее на упаковку. Укупорка флаконов проводится с помощью автомата модели Ц 2156.

Он представляет собой машину карусельного типа непрерывного действия.

На флаконы с помощью автомата Ц 2159 наклеивают этикетку.

Вспомогательные вещества в производстве драже

При производстве драже в качестве вспомогательных веществ применяют сахар, крахмал, магния карбонат основной, пшеничную муку, тальк, этилцеллюлозу, Na-КМЦ, гидрогенизированные жиры, кислоту стеариновую, воск желтый, парафин, пищевую патоку, глицерин дистиллированный, растительное масло, какао, шоколад, масло вазелиновое медицинское, пищевые красители.

Количество талька в драже должно быть не более 3%, кислоты стеариновой, кальция и магния стеарата – не более 1%.

Драже в процессе производства придают определенную окраску, достигая при этом определенной цели. Драже окрашивают в разные цвета в зависимости от дозировки лекарственных веществ. Например, драже, содержащие пропазина 25 мг, окрашивают в голубой цвет, а 50 мг – в зеленый.

Для защиты лекарственного вещества от действия желудочного сока драже покрывают оболочкой. Наиболее часто для создания такого рода оболочки применяют кератин, ацетилфталилцеллюлозу, метафталилцеллюлозу, поливинилацетатфталат, фталаты декстрина, лактозы, маннита, сорбита, шеллак и др. Пленкообразователи наносятся на драже в виде растворов в этаноле, изопропаноле, этилацетате, ацетоне, толуоле или в смесях этих растворителей. Для улучшения механических свойств пленок к ним часто добавляют пластификаторы: диметилфталат, масло касторовое, диэтилстеарат и др.

Микродраже. Спансулы. Медулы.

Выше уже упоминалось о том, что с целью пролонгирования таблетки можно получать из покрытых пленкой гранул. Такие гранулы называются микродраже.

Одним из способов получения микродраже является нанесение лекарственного вещества вместе со склеивающим веществом (сахарный сироп) на мелкие зернышки сахара в дражировочных котлах, подобно тому, как это делается с обычными драже. Полученное микродраже покрывают затем оболочками, затрудняющими растворение лекарственного вещества

Если затем полученные микродраже, непокрытые и покрытые жировой оболочкой с разным временем высвобождения лекарственного вещества смешать в соответствующем соотношении и этой смесью (от 50 до 400 микродраже) заполнить твердые желатиновые капсулы, получится лекарственная форма, называемая спансулой. Если оболочка не жировая, а пленочная, как правило растворяющаяся в зависимости от pH среды, то это – медула. Смешивать можно 3-4 и более типов микродраже с разным временем высвобождения лекарственного вещества. Для визуального контроля состава спансулы каждый тип микродраже окрашивают в разный цвет. В спансулах чаще назначаются гипотензивные и седативные лекарственные средства, нитроглицерин, спазмолитики, симпатикотропные вещества и некоторые другие. Микродраже можно принимать не

только в виде спансул, но и в состоянии взвеси в жидкости. Это особенно удобно, если назначаются большие дозы лекарственных веществ.

Для покрытия микродраже применяют разного состава липидные пленки. Скорость диффузии лекарственного вещества через эти пленки зависит от химической природы жирного вещества и толщины пленки.

Удобным способом получения микродраже является суспендирование порошкообразного лекарственного вещества в расплавленной смеси покрывающих веществ – воска, цетилового спирта, кислоты стеариновой и т. п. Эта взвесь получается методом распыления. После охлаждения изготовленные микродраже имеют диаметр 30-50 мкм. В зависимости от соотношения лекарственного и покрывающих веществ получают микродраже с различным временем высвобождения лекарственного вещества. На скорость высвобождения можно влиять, добавляя поверхностно активные вещества (лецитин, твин).

В настоящее время выпускают спансулы: теотард-ретард, изо-Мак ретард, дуофиллин ретард и др.; медулы: фенюльс, колдакт флю плюс, тофф плюс и др.

Гранулы .

В ряде случаев порошкообразные смеси целесообразно выпускать в виде мелких крупинок – зерен, гранул. Зернением можно повысить устойчивость отсыревающих веществ, а также способствовать более быстрому растворению и улучшению вкуса некоторых сложных порошков. Все сказанное явилось предпосылкой для появления новой официальной лекарственной формы – гранул.

Гранулы в формулировке ГФХІ – лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь лекарственных и вспомогательных веществ.

В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, сахар молочный, натрия гидрокарбонат, кислоту виннокаменную, кальция дифосфат двузамещенный, крахмал, декстрин, глюкозу, тальк, сироп сахарный, спирт, воду, пищевые красители, консерванты ароматизирующие и другие вещества, описанные в разделе «Таблетки». Гранулы можно покрывать оболочкой.

При помощи гранул можно совместить реагирующие между собой ингредиенты, скрыть их неприятный вкус, повысить устойчивость к воздействию влаги и других факторов внешней среды. Они, как правило, характеризуются хорошей распадаемостью и высокой биологической доступностью, их легко проглотить. Это дает возможность применять их в педиатрической практике.

При производстве гранул и покрытии их оболочками используются процессы, принятые в таблетировании и применяются те же вспомогательные вещества.

Контроль качества проводят согласно общей статье «Гранулы» и частным ФС или ФСП. Гранулы должны быть однородны по окраске, размеру, определяемому с помощью сита (0,2-3,0 мм), отклонение в размере частиц не должно превышать 7,5 %. Для определения содержания лекарственных веществ берут навеску не менее 1,0 г растертых гранул, допустимое отклонение – $\pm 10\%$ (если нет других указаний в частных статьях). Определение распадаемости проводят из навески 0,5 г, согласно фармакопейной статье «Таблетки» (приложение 3) с использованием сетки с размером отверстий 0,5 мм. Гранулы должны распадаться в течение 15 мин, покрытые оболочкой – не более чем за 30 мин, если отсутствуют указания в частных ФС и ФСП. При необходимости приводят испытание на растворение в соответствии с ОФС 42-003-00 «Растворение». Количество талька должно быть не более 3%.

Гранулы должны выпускаться в полиэтиленовых пакетах, стеклянных банках с навинчивающимися пластмассовыми крышками, предохраняющими от внешних воздействий и обеспечивающими стабильность в течение установленного срока годности. В домашних условиях препараты дозируют ложками, стаканчиками. Некоторые препараты выпускают в пакетах с разовой дозой.

Гранулы хранятся в сухом, и если необходимо, прохладном, защищенном от света месте.

Номенклатура включает гранулы плантаглюцида, глицерофосфата, этазол-натрия для детей и др.

Гранулы плантаглюцида (*Granulae Plantagluциdi*) выпускаются во флаконах по 50,0 г.

Гранулы глицерофосфата (*Granulae Glycerophosphatis*) выпускают в полиэтиленовых пакетах по 100,0 г и для однократного приема.

Гранулы этазол – натрия для детей (*Granulae Aethazoli-natrii pro infantibus*) – по 60,0 г во флаконах; перед приемом растворяют в свежеекипяченной воде при $\pm 30-40^{\circ}\text{C}$, уровень воды доводят до метки 100 мл.

ЛЕКЦИЯ 63-64 СПОСОБЫ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. МИКРОАПСУЛИРОВАНИЕ.

Термин “пролонгированная лекарственная форма” (лат. *prolongare* - удлинять) (дюрантная лекарственная форма) применяется для характеристики лекарственных препаратов, которые в терапевтической дозе обеспечивают длительный период лечебного действия с постепенным высвобождением ЛВ. Эффективно действующая концентрация ЛВ в организме больного создается однократным (одноразовым) приемом и поддерживается на терапевтическом уровне без резких колебаний в течение нескольких часов, суток, дней и даже месяцев. Проблема пролонгирования впервые была поставлена в 30-50-е годы XX столетия при создании инъекционных форм инсулина и антибиотика пенициллина. ЛФ пролонгированного действия должны удовлетворять ряду **требований**:

- концентрация биологически активного вещества по мере высвобождения из ЛФ не должна подвергаться значительным колебаниям и быть оптимальной в организме в течение определенного периода времени;
- вспомогательные вещества, вводимые в ЛФ, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться и быть безопасными;
- методы пролонгирования должны быть дешевыми и простыми в исполнении и не оказывать отрицательного воздействия на организм.

Известно, что фармакологический эффект однократно принятого низкомолекулярного ЛВ проявляется, как правило, в течение 3-6 ч. Для продления действия и поддержания постоянной концентрации в крови необходимо принимать его многократно или увеличивать дозу. Длительность пребывания ЛВ в организме определяется периодом его биологического полураспада, т.е. временем, в течение которого доза уменьшается на 50%. Так, например, период биологического полураспада этанола составляет 1 ч 35 мин, стрептомицина 1 ч 12 мин, феноксиметилпенициллина - 2 ч 40 мин. Для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови интервалы между приемами лекарственного препарата периодического действия подбирают с учетом периода биологического полураспада так, чтобы вновь принятая доза начала действовать на фоне предыдущей.

Многоразовый прием лекарственного препарата и периодические колебания концентрации биологически активного вещества в крови приводят к ряду нежелательных последствий: повышению содержания его в крови до токсического в начальный период введения, возникновению устойчивой микрофлоры, аллергических реакций и др.

Кроме того, многократный прием лекарственного препарата представляет определенные трудности для больного и медицинского персонала. Все это стало причиной интенсивных исследований в области создания лекарственных средств продленного действия (депо-препаратов).

При создании пролонгированных ЛФ, учитывая движение ЛВ в организме, исследования могут протекать по трем направлениям:

- пролонгирование за счет уменьшения или замедления скорости выделения ЛВ из организма;
- замедление скорости биотрансформации ЛВ;
- уменьшение скорости всасывания препарата при приеме.

В настоящее время различают три основные группы способов пролонгирования:

1. физиологические,
2. химические,
3. технологические.

Физиологические способы пролонгирования

основаны на использовании веществ, замедляющих всасывание, инактивацию и выведение биологически активного соединения или сенсibiliзирующих биологические структуры организма. Для замедления биотрансформации добавляют эфиры карбаминовой кислоты и фенольные четвертичные аммониевые основания или органические фосфаты, задерживающие выделение холинэстеразы. Нарушение равновесия ацетилхолин-холина уменьшает образование ацетильных групп, что замедляет метаболизм, основанный на реакциях ацетилирования.

Для предотвращения быстрого выведения из организма пенициллина, кислоты парааминосалициловой и ряда других соединений рекомендуется вводить препараты, блокирующие их выделение почечными канальцами (кислота аминогиппуровая, кислота парааминогиппуровая и др.)

Химические способы пролонгирования действия

основываются на модифицировании химического соединения введением в его молекулу новых химических группировок, заменой радикалов, получением труднорастворимых солей, клатратообразованием, использованием ЛВ в виде неактивной формы (пролекарства), сочетанием с полимерами или ионообменными смолами.

Одним из путей замедления выведения ЛВ из организма является присоединение ЛВ к полимерам или создание полимерных форм соединения, в которых оно выступает мономером. При этом полимеры выполняют роль физических и химических носителей биологически активных веществ.

К физическим носителям ЛВ относят гидрогели, гидрофобные и биodeградируемые полимеры. Наиболее часто для получения препаратов пролонгированного действия используют спирт поливиниловый, поливинилпирролидон, ионообменные смолы, производные гидроксикарбонатов, а также природные биополимеры (декстран, коллаген, модифицированный крахмал). На основе гидрогелей получены пролонгированные препараты стероидов, антибиотиков, простагландинов, гепарина, кодеина, атропина сульфата, фенотерминала и др. В организме комплексы лекарственное вещество-гидрогель диссоциируют.

Получение ЛФ пролонгированного действия химическими способами может быть основано на увеличении молекулы лекарственного вещества путем связывания его с ионообменными смолами. ЛВ основного характера присоединяются к катионитам с сульфогруппами, создающими при контакте с жидкостью значение pH 2,0 или с карбоксильными группами - при значении pH 5,0-6,0. Вещества кислотного характера присоединяют к анионитам и получают так называемые резинаты - иммобилизованные препараты на ионообменных смолах пролонгированного действия.

Технологические способы пролонгирования действия лекарственных веществ

Предполагают замедление их транспорта к месту специфического действия путем разработки лекарственной формы, обеспечивающей постепенное высвобождение. При реализации данного способа пролонгирования воздействуют на уменьшение скорости растворения терапевтически активного компонента и уменьшение скорости диффузии путем подбора вспомогательных веществ и их соотношением в лекарственной форме, использованием защитных покрытий (оболочек) и т.д.

При рассмотрении технологических способов пролонгирования необходимо учитывать путь введения ЛФ. Отдельно следует рассматривать пролонгирование парентеральных лекарственных форм. В случае наружного применения самым перспективным является создание трансдермальных терапевтических систем (ТДТС).

Пролонгирование инъекционных препаратов

Основными принципами пролонгирования действия парентеральных препаратов является продление времени пребывания его в организме, что может быть достигнуто путем замедления его всасывания, биотрансформации и элиминации.

Наиболее перспективным и широко используемым в настоящее время методом пролонгирования является замедление всасывания. С этой целью получают труднорастворимые соли, эфиры, комплексные лекарственные соединения, увеличивают вязкость растворителей, создают микрокристаллические суспензии на водных и неводных растворителях. Таким путем получены пролонгированные инъекционные препараты различных солей пенициллина - бензилпенициллина новокаиновая соль, экмоновоциллин, бициллины, комплекс цинк-инсулина с протамином (препарат медленно выделяет инсулин в течение 6-20 ч). Однако при введении в организм парентеральных эмульсий, суспензий, масляных растворов часто наблюдается осложнение - инфильтраты в месте инъекции.

Пролонгирование пероральных лекарственных форм

Продолжительное по времени действие пероральных лекарств достигается посредством его применения в особых ЛФ, замедляющих транспорт активного вещества к месту его специфического действия. Способы пролонгирования пероральных ЛФ основаны на уменьшении скорости растворения и уменьшении скорости диффузии биологически активного вещества (БАВ). Принимая во внимание, что растворение и диффузия взаимосвязаны, при реализации пролонгирования практически воздействуют на оба процесса одновременно.

Технологические способы получения пролонгированных пероральных ЛФ (ППЛФ) включают разработку:

- таблеток, имеющих ограниченную растворимость в ЖКТ (многослойные, матричные (каркасные));
- таблеток из микрокапсул, клатратов, комплексов ЛВ с ионообменными смолами, на основе твердых дисперсных систем (ТДС);
- таблеток с защитными оболочками различной толщины и состава (филмтаблетки);
- буккальных (защечных) ЛФ (чаще таблеток, пленок);
- твердых желатиновых капсул с крышечками, наполненными микродраже (спансулы, медулы).

По механизму действия ППЛФ делятся на две группы:

1. ЛФ с периодическим высвобождением определенных доз ЛВ – повторного действия. Например, многослойные таблетки и драже. Так, таблетки типа “Дуплекс” состоят из ядра, барьерного кислотоустойчивого слоя и наружного слоя. При приеме высвобождение начальной дозы ЛВ из наружного слоя осуществляется в желудке, а второй дозы ЛВ за счет действия барьерного слоя – в кишечнике. К основному недостатку ЛФ повторного действия относят колебания концентрации ЛВ в биожидкостях организма.

2. ЛФ с постоянным и равномерным высвобождением ЛВ – поддерживающего действия. Они лишены главного недостатка предыдущей группы ППЛФ. К ним относятся матричные (каркасные) таблетки, спансулы, медулы, таблетки из микрокапсул (типа “Ретард”). Если таблетка имеет нерастворимый каркас, поры которой подобно губке заполнены смесью ЛВ с индифферентными легко растворимыми веществами, она не распадается в ЖКТ, но постепенно высвобождает ЛВ из пор (типа “Дурулы”).

Пероральная терапевтическая система “Орос” (ПТС)

представляет собой таблетку (осмотическое ядро), покрытую полупроницаемой мембранной оболочкой, чаще всего из ацетилцеллюлозы (АЦ), и небольшого отверстия в мембране. Через полупроницаемую мем-

брану вода проникает внутрь таблетки и растворяет лекарственное вещество, находящееся в ядре. Раствор внутри оболочки становится насыщенным и под действием осмотического давления выбрасывается через отверстие (диаметр 250-500 мкм). Объем выбрасываемого насыщенного раствора равен объему растворителя, поступающего через мембрану до тех пор, пока в системе остается часть нерастворимого вещества. При полном его растворении происходит постепенное разбавление насыщенного раствора за счет поступления среды растворения, что приводит к замедлению скорости высвобождения. Терапевтическая система, в которой ядро имеет плотность 1,25 г/см³ высвобождает лекарственное вещество с постоянной скоростью в количестве 60%, при плотности ядра 2 г/см³ - около 40%. Время установления постоянной скорости высвобождения лекарственных веществ из терапевтической системы "Орос" имеет большое значение, так как длительность нахождения системы в ЖКТ лимитирована.

Для ПТС осмотического типа могут быть использованы ЛВ с определенными физико-химическими свойствами (растворимость, размер частиц, тип химического соединения, плотность ядра таблетки и др.). Так, чем больше давление прессования, тем медленнее идет растворение ядра и более длительное высвобождение ЛВ. В ряде случаев при получении ПТС подбирают осмотически активное вспомогательное вещество (натрия хлорид, маннит и др.), которое смешивают с содержимым ядра таблетки в определенном соотношении, или используют двухкамерную осмотическую систему. Последняя состоит из ядра и резервуара, отделенного от него с помощью непроницаемой эластичной мембраны.

Матричные таблетки

Такие таблетки сравнивают с губкой, поры которой заполнены смесью лекарственного вещества с индифферентными легкорастворимыми наполнителями - лактозой, полиэтиленгликолем, маннитом и др. В качестве материала для каркаса пригодны вещества, образующие прочную, нерастворимую, имеющую достаточно большую по объему (не менее 30-40%), пористую систему, не набухающую при контакте с жидкостью. С этой целью применяют самые разнообразные соединения органической и неорганической природы: поливинилхлорид, полиэтилен, поливинилацетат, полимеры и сополимеры кислот акриловой и метакриловой, моно-, ди- и триглицериды, смеси жирных кислот и спиртов, эфиров и воска, бария и кальция сульфаты, ди- и трикальций фосфат и др. Изготавливают такие таблетки прямым прессованием соответствующих порошковых смесей, или гранулятов.

Лекарственные композиции пролонгированного действия также готовят с использованием смесей водорастворимых полимеров (поливинилпирролидона, метилцеллюлозы) или водонерастворимых (этилцеллюлозы) с низкомолекулярными веществами, нерастворимыми в воде (кальция стеарат), с добавлением воска и других жироподобных веществ. Содержание воска колеблется от 15 до 50%, поливинилпирролидона от 5 до 15%, ацетофталатцеллюлозы от 1 до 5%. В качестве ЛВ рекомендованы теофиллин, нитранол, эфедрин и др.

Многослойные и матричные таблетки нельзя измельчать, следует запивать достаточным количеством жидкости. Матричные таблетки нельзя принимать при нарушении проходимости ЖКТ.

К ЛФ пролонгированного действия относятся букаркальные (защечные) таблетки, способные прилипать к слизистой оболочке полости рта и медленно высвобождать ЛВ. Так, методом прямого прессования получены таблетки "суадрин", содержащие нитроглицерин. Высвобождение нитроглицерина происходит независимо от значения pH и ферментного состава окружающей среды, при этом концентрация ЛВ в течение 5-6 ч поддерживается на необходимом терапевтическом уровне.

Микрокапсулирование и создание ЛФ на основе микрокапсул

Это перспективное направление создания пролонгированных ЛФ. Микрокапсулы могут вводиться в организм различными способами: перорально (в виде таблеток, капсул), локально (в виде аппликаций, мази, пластыря), парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно). Микрокапсулированные ферменты могут применяться в экстракорпоральных шунтах.

В зависимости от типа оболочки микрокапсулированные ЛВ могут по-разному проявлять свое действие в организме: оставаться внутри нерастворимой оболочки (ферменты, антитела), либо быстро или медленно высвобождаться из микрокапсул.

Оболочка микрокапсул может быть непроницаемой, проницаемой и полупроницаемой. Для создания препаратов пролонгированного действия получают микрокапсулы с проницаемой и полупроницаемой оболочками. Проницаемые оболочки имеют такие размеры пор, через которые капсулированное вещество свободно проникает за счет диффузии в окружающий раствор. Варьируя толщину оболочки микрокапсул, получают препараты с контролируемой скоростью высвобождения. Возможны варианты создания микрокапсул пролонгированного действия с непроницаемой оболочкой, которая под действием окружающей среды набухает, при этом полимерная сетка раздвигается, а оболочка становится проницаемой для ЛВ.

В качестве пролонгированных лекарственных форм также используют спансулы и медулы, представляющие собой твердые разъемные желатиновые капсулы, наполненные микродраже (микрокапсулы с твердым ядром).

В спансулах желатиновая капсула содержит набор микродраже, одна часть которых не покрыта, а другая - покрыта оболочкой из жировых веществ различной толщины (например, препарат «Эуфилонг»). Медулы - это капсулы, содержащие микродраже с пленочным покрытием из сополимера кислоты малеиновой и стеарина или других полимеров. При растворении желатиновой капсулы в ЖКТ поступление лекарственного вещества в организм продолжается до 24 часов и начинается из микродраже без оболочек, затем,

покрытых тонкой оболочкой, и в последнюю очередь - толстой оболочкой (например, препарат «Фенюльс», «Колдакт»).

Биорастворимые лекарственные пленки (БЛП)

БЛП относятся к аппликационным (лат. applico, applicatum- прикладывать) ЛФ и предназначены для чрескожного введения в организм биологически активных веществ (БАВ) различного происхождения.

Современные достижения фармацевтической технологии позволяют группировать и классифицировать БЛП по различным признакам.

По происхождению матричных пленкообразующих носителей:

- животного (коллаген, желатин, эластин, хитозан);
- растительного (альгинаты);
- микробного (агар-агар, декстрин);
- полусинтетические (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцел-люлоза, оксипропилэтилцел-люлоза);
- синтетические (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды, полиакриламиды).

По используемым БАВ:

- растительного происхождения;
- животного;
- синтетического.

По месту нанесения:

- накожные (чрескожные);
- для нанесения на слизистую оболочку глаза, носа, полости рта, влагалища.

По характеру воздействия на организм:

- местное;
- резорбтивное.

По поведению в очаге патологии:

- биодеградируемые;
- биоэрадируемые;
- требующие извлечения.

По конструктивным особенностям:

- монослойные (моноклеточные);
- бислойные (многослойные).

По числу лекарственных компонентов:

- однокомпонентные;
- многокомпонентные.

По области применения (или месту нанесения):

- стоматологические;
- офтальмологические;
- оториноларингологические;
- дерматологические;
- гинекологические.

По дисперсологической классификации БЛП можно отнести к связнодисперсным системам с условно твердой дисперсионной средой и дисперсной фазой.

Таким образом, БЛП являются терапевтической единицей в системе классификации ЛФ.

БЛП относятся к классу матричных терапевтических систем (МТС) диффузионного типа. Физико-химической основой функционирования БЛП являются невысокие скорости растворения и диффузии веществ из полимерной матрицы. Регулирование процесса осуществляется путем медленной диффузии молекул биологической жидкости в полимер, с последующим его набуханием, биодеструкцией и выходом ЛВ через поры набухшего полимера, что обеспечивает пролонгированность действия и постоянство концентрации ЛВ при прямом контакте системы со слизистой оболочкой полости рта (СОПР) и твердыми тканями.

Основные требования, предъявляемые к БЛП:

- высокая паро-, влаго- и газопроницаемость;
- растворимость в воде, в раневом экссудате;
- способность впитывать большое количество влаги;
- эластичность;
- достаточная механическая прочность;
- безвредность (пленкообразователи должны быть разрешены к медицинскому применению)

Получение пленочной матрицы может осуществляться следующими способами:

- Методом полива на пластины с последующей сушкой в камерных сушилках или на воздухе.
- Методом пульверизации раствора на пластины с настольным подсушиванием в потоке теплого воздуха.

- Методом сублимационной сушки.

Способ введения ЛВ в полимерную основу оказывает существенное влияние на их скорость и степень высвобождения, что непосредственно связано с терапевтическим действием БЛП. Известно три метода введения ЛВ:

1. Химические методы – называют также прививка ЛВ к полимеру (иммобилизация).
2. Диффузионные методы – предполагают длительный контакт растворов ЛВ с полимерной системой и ее насыщение.
3. Растворные способы служат для получения лекарственных губчатых, аэрозольных и рассасывающихся пленок.

В результате исследований, проводимых в последние десятилетия, по разработке составов БЛП, в качестве матриц-носителей изучен значительный ассортимент, разрешенных к медицинскому применению полимеров отечественного и импортного производства, в различных концентрациях и соотношениях: натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), натрия альгинат, метилцеллюлоза -16; 35 и 100, метилокси-пропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, биополимер растворимый, поливинилпирролидон, желатин, ПЭГ-400, Бланозе Целлюлозе Гам (Blanose Gum), Натросол 250 Фарм (Natrosol 250 Farm), Клуцел (Klucel) и др., а также пластификаторы - глицерин, лимонная кислота, мочевины с включенными БАВ различного фармакологического действия.

Преимущества БЛП по сравнению с традиционными ЛФ, позволяют индивидуализировать лечение с учетом многих факторов, определяющих развитие патологического процесса, позволяют реализовать весь комплекс медико-биологических требований к аппликационным ЛФ:

- Конструктивная простота и надежность.
- Технологичность (не требуют сложного технологического оборудования).
- Высокая адгезионная способность к влажным и твердым тканям слизистой оболочки полости рта (СОПР) и кожных покровов.
- Сохранение анатомо- физиологических свойств кожи и СОПР.
- Достаточная газопроницаемость для нормального протекания репаративных процессов.
- Соблюдение гигиенической нормы разницы pH.
- Устранение болевого синдрома и способность быстрой эпителизации зон поражения.
- Пролонгирование действия ЛВ.
- Обеспечение точности дозирования и постоянства концентрации ЛВ в течение продолжительного времени.
- Обеспечение комплексности терапии в результате всасывания ЛВ как местного так и системного действия.
- Удобство при транспортировке и хранении.
- Сохранение параметров и концентрации лекарственных компонентов в течение не менее 2-х лет.
- Возможность использования в лечении различных возрастных групп.
- Безопасность (в любой момент при необходимости пленка может быть удалена, ибо находится вне организма и лишь контактирует с ним).

Однако, БЛП **присущи и некоторые недостатки**:

- При хранении могут отсыревать, что может привести к микробной порче, или же наоборот, терять остаточную влажность, что приводит к ухудшению таких физико-механических показателей как эластичность, прочность.
- Возможно взаимодействие БАВ с вспомогательными веществами с образованием прочных комплексов, что может привести к снижению фармакологической активности.
- Низкая скорость пассивной диффузии требует использования пенетраторов.
- Продукты ферментативного распада природных полимеров могут стать хорошей средой для размножения микрофлоры.

Основным принципом при создании полимерных пленок является обеспечение ограничения высвобождения БАВ из лекарственной формы с помощью различных полимерных дозирующих устройств. Если необходимое для получения терапевтического эффекта высвобождение БАВ существенно превышает поток насыщения, то такое лечение невозможно. Поэтому, комбинируя различные материалы композиционной матрицы, можно подобрать нужную дозировку ЛВ.

Получение пленочной матрицы может осуществляться следующими способами:

- Методом полива на пластины с последующей сушкой в камерных сушилках или на воздухе.
- Методом пульверизации раствора на пластины с настольным подсушиванием в потоке теплого воздуха.
- Методом сублимационной сушки.

БЛП нашли свое применение в различных областях практической медицины. Разработка БЛП сложилась в самостоятельное направление фармацевтической технологии. Перед специалистами стоит задача расширения ассортимента БЛП. Разработка нормативной документации на БЛП будет во многом способствовать успешному решению этой задачи.

ЛЕКЦИЯ 65 СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.

С учетом последних достижений в области фармтехнологии предложена следующая современная классификация ЛФ:

I поколение - Традиционные лекарственные формы. Могут быть отнесены к современным ЛФ, если они обеспечивают рациональную фармакотерапию.

II поколение - Препараты с контролируемым высвобождением.

III поколение - Системы доставки с точно регулируемым высвобождением и терапевтические системы (ТС).

IV поколение - Лекарственные системы для направленного транспорта ЛВ к заданному органу-мишени, ткани или клетки.

Необходимо отметить, что наиболее успешно сейчас фармтехнологии работают в области II поколения лекарственных форм и подходят к III поколению. А успехи в области развития препаратов IV поколения в значительной степени будут зависеть от достижений в области разработки предыдущих (II, III) лекарственных форм.

Создание таких ЛФ выходит за пределы традиционной фармации. **Основная задача** систем с контролируемым высвобождением ЛВ - создать и постоянно поддерживать заданный уровень концентрации ЛВ в организме.

Преимущества лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

1. Возможность быстрого достижения и длительного поддержания необходимого уровня концентрации ЛВ в биожидкостях и тканях организма (от нескольких часов до нескольких лет).
2. Уменьшение или практически отсутствие колебаний концентрации ЛВ в крови.
3. Снижение или полное исключение побочных действий ЛВ.
4. Сокращение частоты приема ЛФ.
5. Сокращение дозы лекарственных веществ (экономический эффект).
6. Облегчение применения лекарственных форм (при отсутствии медицинского персонала).

Контролируемое высвобождение ЛВ из соответствующих систем может быть ненаправленным и направленным (к заданному органу-мишени, ткани или клетке). **К первому типу** систем относят различные ТС II поколения, реже III поколения, а также ЛФ с регулируемым высвобождением на основе твердых дисперсных систем (ТДС). **Ко второму типу** систем доставки можно отнести различные ТС и ЛФ III и IV поколения, в частности:

1. Энтеральные осмотические системы для высвобождения ЛВ в ж.к.т. Они в свою очередь делятся на пероральные и ректальные.
2. Парентеральные направленные системы (вагинальные, офтальмологические, инъекционные, трансдермальные и др.).

Энтеральные осмотические системы состоят из осмотического ядра, содержащего ЛВ, и полупроницаемой мембраны с небольшим отверстием для выхода ЛВ. Размер отверстия и скорость растворения действующего вещества в воде обеспечивает регулируемое поступление лекарства в окружающую ткань (орган или клетку), за счет осмотического давления, нарастающего внутри ядра. При этом количество поступающей воды равно количеству раствора ЛВ, «выталкиваемого» через отверстие. Аналогично действует пероральная система «Ogos».

К парентеральным направленным системам доставки ЛВ относят ЛФ - липосомы, микрокапсулы, микросферы, нанокапсулы, наносферы, ниосомы.

Краткая характеристика направленных систем доставки лекарственных веществ

Микрокапсулы - это емкости, ограниченные полимерной оболочкой и содержащие ЛВ. Предназначены для внутрисосудистого введения вблизи определенного органа или ткани.

Микросферы - это матричные системы на основе чаще всего биодеструктирующих полимеров, в которых диспергировано лекарственное вещество (их размеры могут быть 200-300 мкм). Предназначены также для внутрисосудистого введения. Например: микрокапсулы и микросферы содержащие цитостатики широко применяются для лечения опухолей (препараты Японии, США, Франции и др.).

Липосомы - это искусственно получаемые, замкнутые, сферические частицы, образованные бимолекулярными липидными слоями, чаще всего фосфолипидами, с водным пространством между ними. Они могут быть однослойные и многослойные.

Размеры: липосомы микровезикулярные - $d = 20-50 \text{ нм}$
липосомы макровезикулярные - $d = 200-1000 \text{ нм}$

Могут быть предназначены для внутрисосудистого, внутриполостного и наружного применения. Они не проникают через гематоэнцефалический барьер и клубочковый аппарат почек, слабо проникают в сердечную и скелетные мышцы. Включают различные ЛВ.

Нанокапсулы. Наносферы. В литературе называют наночастицами. Изготавливают их на основе различных полимерных материалов. Скорость высвобождения ЛВ из наночастиц тесно связана со скоростью их разрушения и зависит от природы полимера.

Нанокапсулы - это лекарственная форма, получаемая полимеризацией мицелл. Размер от 10 до 1000 нм. Общая схема их получения состоит из солюбилизации ЛВ, при которой оно включается в мицеллы. При определенных условиях (Ph , t°) солюбилизированный раствор взаимодействует с раствором полимера. Процесс полимеризации может быть инициирован дополнительным УФ облучением. Например, в 2001 году фирма "Novavax" разработала новые системы доставки на основе мицеллярных наночастиц для гормонозамещающей терапии на основе этинилэстрадиола "Estrasorb" и на основе тестостерона "Androsorb".

Наносферы - это липидные частицы размером, не превышающим 0,2 мкм, которые включают в себя адсорбированное вещество, то есть матричные системы. При получении их, в качестве вспомогательных веществ, используют лецитин, соевое масло, пальмитиновую кислоту и др. Например, разработаны наносферы с противоопухолевыми препаратами, стероидными гормонами и др.

Ниосомы - это осмотически активные пузырьки, получаемые гидратированием смеси неионогенных ПАВ и холестерина с включенными водорастворимыми ЛВ. Их диаметр колеблется от 300 до 900 нм. По своему поведению в организме они очень напоминают липосомы.

Антитела - это белки глобулярной фракции сыворотки крови, образующиеся в ответ на введение в организм различных антигенов, например, опухолевых клеток. Их используют в лекарственных формах в качестве элементов «узнавания», дополнительно к ЛВ. При этом образуются конъюгаты типа «лекарственное вещество - антитело».

Гликопротеиды - сложные комплексные соединения полисахаридов с белками, причем углеводная часть придает белку большую специфичность. Таким образом, лекарственные формы с гликопротеидами могут локализоваться в клетках печени, щитовидной железы, лейкоцитах и т.д.

Молекулярные и специальные подложки действуют аналогично, доставляя ЛВ к мишеням рецепторам на различных клетках организма.

К направленным системам доставки ЛВ к месту их действия с активным механизмом индуцирования за счет внешних воздействий магнитного поля относятся *магнитоуправляемые системы*. Это разновидность терапевтических систем, в основе создания которых лежит разработка специальных полимерных матриц и включение в них частиц различных металлов и неметаллов (Fe, Cr, C, Mn, Si и др.) Под действием внешнего магнитного поля осуществляется транспорт ЛВ к органу-мишени и активное их высвобождение (более подробная характеристика дана ниже).

Характеристика терапевтической системы (ТС) как лекарственной формы

Впервые концепцию ТС сформулировал Зафарони (США) в 1970 году.

ТС (TS) - это дозированная ЛФ, специальная конструкция которой обеспечивает постоянную концентрацию ЛВ в заданный период времени или целенаправленную доставку ЛВ в организм или орган-мишень. ЛВ в терапевтической системе либо растворены, либо диспергированы в массе полимера или защищены полимерной оболочкой, причем полимер активно влияет на место, время и скорость выделения ЛВ из лекарственной формы.

Достоинства перед другими ЛФ:

1. Более высокие фармакокинетические и фармакодинамические показатели (высокая биологическая доступность).
2. Экономичность (в 100-1000 раз сокращается расход препаратов при сохранении терапевтического эффекта).
3. Низкая токсичность, отсутствие побочных действий.

Классификация ТС

I. По способу введения:

1. Имплантируемые.
2. Инъекционные.
3. Пероральные.
4. Ректальные.
5. Буккальные.
6. Пластырные (трансдермальные терапевтические системы - TTS).

II. По месту введения:

1. Накожные (Трансдермальные).
2. Подкожные.
3. Внутриполостные (внутриглазные, внутриматочные).
4. Внутрисосудистые.
5. Внутрисуставные.
6. Через нос.

1. Матричные системы. В них ЛВ растворено или диспергировано во всем объеме полимера. Их конструкция более проста, они более экономичны, нет необходимости вводить регулирующие элементы. Но достичь постоянной скорости выделения из них можно лишь специальными технологическими приемами. Матричные ТС подразделяют на:

- неразрушаемые в организме;
- биодеструктирующие (разрушаемые) в организме.

В первом случае, система представляет собой раствор или суспензию лекарственных веществ в полимере. В качестве полимера используют силиконовый каучук, полиметилметакрилат, сополимер этилена и винилового спирта и т.д. Системы такого типа изготавливают в виде шаров, стержней и т.д., которые вводят в полости тела или имплантируют под кожу. Высвобождение ЛВ осуществляется за счет диффузии. Но по окончании лечения систему необходимо извлекать из организма, зачастую хирургическим путем. Например, ТС “Compudose”, “Norplant” на основе гормонального ЛВ.

Достоинства:

- Простота изготовления.
- В этих системах исключается возможность «утечки» ЛВ и обеспечивается непрерывное высвобождение ЛВ с большой молекулярной массой.

Учитывая необходимость хирургического вмешательства в конце лечения, более удобными считают матричные системы на основе биodeградирующих (биodeструктурирующих) полимеров, особенно для имплантируемых и инъекционных систем. Такие биосовместимые ТС при контакте с жидкостями организма постепенно переходят в растворенное состояние. Причем, растворение может быть чисто физическим, если система является биорастворимой, или может наблюдаться биodeструкция, которая происходит либо в массе полимера, либо на поверхности системы. В последнем случае говорят о биоэрозии.

Создание ТС на основе биodeструктурирующих полимеров очень перспективно для различных групп БАВ - контрацептивов, антагонистов наркотиков, алкоголя, никотина, противоопухолевых антибиотиков, анестетиков, инсулина и др. Например, препарат «Золадекс» - стерильное, цилиндрической формы депо, в которой лекарственное вещество диспергировано в биodeградируемой матрице. Форма выпуска - капсулы. В комплект входит шприц-аппликатор. Вводят п/к в переднюю брюшную стенку.

2. Резервуарные или мембранные системы. Здесь ЛВ покрыто полимерной мембраной и находится в специальном резервуаре (ядре). Примером служит TS “Oros”, “Progestasert”, “Biograviplan”, “Сальтос”, “Дюрогезик” и др.

3. Комбинированные системы. Сочетают оба вышеописанных типа, т.е. представляет собой матрицу, покрытую полимерной мембраной.

Применение твердых дисперсных систем (ТДС) в фармации

Известны многие высокоэффективные ЛВ, но обладающие плохой растворимостью и смачиваемостью, что затрудняет введение их в рациональные ЛФ. С целью повышения БД плохо растворимых ЛВ и преодоления трудностей сверхтонкого измельчения получают ТДС на основе различных полимеров.

ТДС - это дисперсия одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе, находящегося в твердом состоянии. Необходимо отметить, что традиционное механическое смешивание не приведет к образованию ТДС.

Большое значение в процессе высвобождения лекарственных веществ из ТДС имеет выбор носителя. Так, водорастворимый носитель быстро высвобождает лекарственное вещество из дисперсной системы, а плохо растворимый - замедляет этот процесс.

Методы приготовления ТДС:

- плавления;
- растворения;
- сочетанием этих двух методов (комбинированный).

Классификация фармацевтических ТДС

- I. Простые эвтектические смеси.
- II. Твердые молекулярные растворы.
- III. Стеклообразные растворы.
- IV. Аморфные суспензии ЛВ в кристаллическом носителе.
- V. Связанные или комплексные молекулярные растворы.
- VI. Любые комбинации перечисленных выше групп.

Для определения типов ТДС широко используют различные физико-химические методы анализа (термический, термоскопический, метод зонной плавки, рентгеноструктурная спектроскопия и др.).

Проблемы стабильности

Установлено, что физико-химические свойства ТДС могут изменяться при хранении. Например, при старении эвтектик частицы дисперсной фазы имеют:

- Тенденцию к укрупнению, причем рост размера кристаллов зависит от времени и температуры хранения.
- Эвтектические сплавы более чувствительны к окислению по сравнению с порошкообразными смесями ЛВ, т.к. в эвтектике они более активизированы.
- В процессе старения ТДС происходит осаждение ЛВ из перенасыщенных твердых растворов (зависит от состава ТДС и температуры).

Таким образом, использование в фармацевтической технологии лекарственных веществ в виде ТДС позволяет:

1. Увеличивать скорость их растворения и абсорбции.
2. Стабилизировать нестойкие ЛВ.
3. Достичь равномерного распределения ЛВ в твердом носителе.
4. Создавать лекарственные формы пролонгированного действия, в которых носителями являются гидрофобные полимеры.

Примером использования ТДС для улучшения абсорбции препаратов, является получение ТДС препаратов наперстянок. Известно, что плохая растворимость сердечных гликозидов (СГ) наперстянок ведет к замедленному терапевтическому действию, особенно в первые часы приема, по сравнению с СГ строфанта. Разработана технология ТДС дигитоксина и дигоксина на основе ПВП, что позволило увеличить скорость растворения и время наступления терапевтического эффекта препаратов. Перспективна технология получения каркасных таблеток с использованием ТДС (препарат «Кинидин-дурулес»).

Липосомы, как лекарственная форма

Впервые получены в 1961 году в Кембридже.

Достоинства липосом как носителей ЛВ:

1. Способность липосом адсорбироваться на клетках практически любого типа, а затем медленно высвобождать свое содержимое, что делает их незаменимыми для создания систем с контролируемой скоростью высвобождения.
2. Липосомы по природе сходны с липидным составом клеточных мембран, следовательно, они нетоксичны.
3. Универсальность - могут связывать ЛВ различных фармакологических групп (гормоны, ферменты, вакцины и т.д.) и характер ЛВ может быть как гидрофильный, так и гидрофобный.
4. ЛВ в липосомах защищены от преждевременного распада, в частности, в крови.
5. Снижена иммунная и аллергизирующая способность ЛВ в липосомах.
6. Снижена дозировка лекарственного препарата при сохранении терапевтической эффективности.
7. Липосомы зачастую пролонгируют действие ЛВ.

Недостатки липосом:

1. Преимущественное их поглощение в организме клетками РЭС (ретикулоэндотелиальной системы).
2. Проблемы стабильности липосомальных препаратов.
3. Проблемы стандартизации липосом.
4. Сложности технологического процесса и высокая стоимость липосомальных препаратов.

Способы взаимодействия липосом с живой клеткой:

1. Липосомы адсорбируются на клетках. В результате этого идет десорбция с поверхности клетки, то есть липосомы обмениваются липидами с клеточной мембраной и сливаются с ней. При этом идет медленное выделение ЛВ или проникновение их в клетку. Этот процесс зависит от природы ЛВ и специфики клетки.
2. Липосомы, поглощенные путем эндоцитоза, перемещаются в лизосомы и там разрушаются. Таким образом, ЛВ в водной фазе попадают в цитоплазму.
3. При обмене липидов между липосомами и клеточной мембраной часть липидов переходит в липосомы, а часть липидов отдается клетке вместе с жирорастворимыми ЛВ.
4. Если липосома сливается с клеткой, ее мембрана объединяется с клеточной мембраной, а содержимое становится частью цитоплазмы клетки.

Применение липосом

1. В экспериментальной онкологии. Например, для лечения цитостатиками, которые чрезвычайно токсичны для живых тканей, но эффективно поражают опухолевые клетки.
2. Для терапии инфекционных заболеваний, прежде всего тех, вирус которых накапливается в клетках РЭС (герпес, проказа, малярия, гепатит, СПИД).
3. Для профилактики ряда заболеваний. Например, для получения вакцин против вирусов, бактерий и паразитов.
4. Для иммунодиагностики. Так, используя реакцию антиген + антитело + краситель в липосомах можно диагностировать ревматизм, волчанку, нефриты и т.д. Входят в состав диагностических препаратов.
5. Для рентгенодиагностики. Например, используется препарат «Липотраст» - это препарат верографин, включенный в липосомы для внутривенного введения; дает контрастное изображение печени и селезенки.

Краткая характеристика магнитоуправляемых (магнитных) лекарственных систем

Известно, что магнитные поля (МП) с определенными биотропными параметрами обладают противовоспалительным, антимикробным, седативным, анальгетическим, противоотечным действием и др. Соче-

тание магнитных полей с ЛФ значительно повышает БД ЛВ и зачастую позволяет создать ЛФ с контролируемой скоростью высвобождения.

Для придания лекарственной форме магнитных свойств в состав вводят мелкодисперсный магнитный материал, чаще всего это ферра- и ферри-магнетики. Таким образом, магнитная ЛФ (магнитоуправляемая ЛФ) представляет собой сложный комплекс ЛВ, вспомогательных веществ и магнитных наполнителей. Магнитные наполнители - это вещества, способные сильно намагничиваться под действием даже слабого МП и сохранять намагниченность при устранении источника МП.

Классификация МЛФ

1. Магнитные жидкости (МЖ).
2. Магнитореологические суспензии (МРС).
3. Магнитные мази (ММ)
4. Магнитные микрокапсулы (ММК) и микросферы.
5. Магнитные суппозитории (МС).
6. Магнитные пластыри (МП).

В частности:

1. **МЖ** - коллоидные растворы магнитомягких материалов. Дисперсионная среда может быть: вода, водные растворы ЛВ, вазелиновое масло, винилин и т.д. Магнитный наполнитель - железо или магнетит в комплексе с ПВА. Можно осуществить магнитоуправляемый транспорт, благодаря способности течь и перемещаться под действием неоднородного МП, но только в непосредственной близости от пораженного участка. Применяются в магнитно-резонансной томографии, для обтурации свищей (роль «пробки»).
2. **МРС** - дисперсные системы, в которых твердая магнитная дисперсная фаза равномерно распределена в дисперсионной среде. Используется для обтурации свищей ЖКТ. Характеризуется различной степенью дисперсности магнитной дисперсной фазы. Возможна нестабильность МРС (расслаивание, трудности стандартизации).
3. **ММ** - мягкая лекарственная форма. Позволяет расширить перечень вводимых ЛВ. Не расслаивается как МРС, имеет высокую намагниченность. В состав основы часто вводят вазелиновое масло.
4. **ММК** - идея создания связана с магнитоуправляемым транспортом ЛВ. Это микроконтейнеры, содержащие лекарственные и вспомогательные вещества с полимерной оболочкой. Можно использовать природные контейнеры - эритроциты и лимфоциты.
5. **МП** } В отличие от вышеописанных МФ, которые требуют
 } источников магнитных полей, МП и МС сами
 } выполняют роль источников постоянного магнитного
6. **МС** } поля (ПМП). При их использовании имеет место
 } сочетание действия ПМП и лекарственных веществ

Применение магнитоуправляемых систем в медицине

1. Магнитоуправляемое контрастирование в ангио- и рентгенографии.
2. Искусственное тромбирование пораженных органов с целью их хирургического удаления, а также артериальных аневризм.
3. Активный транспорт ЛВ к органу мишени и создание в нем «лекарственного депо».
4. Исследования скорости кровотока и микроциркуляции.
5. Высокоградиентная магнитная сепарация форменных элементов крови и др.

Характеристика трансдермальных терапевтических систем (ТТС)

Для проведения системной терапии все большее применение находят ТТС.

ТТС представляют собой удобную для применения на коже форму, содержащую лекарственные и вспомогательные вещества.

Принципом создания ТТС является регулирование скорости поступления ЛВ через кожу. С точки зрения физико-химических законов диффузии, кожа рассматривается как простая мембрана. Скорость высвобождения ЛВ зависит от площади поверхности участка кожи, на котором находится ЛВ, и от его концентрации.

Первые ТТС были разработаны в 70-х годах исследователями американской фирмы Alza Corporation. В настоящее время наиболее активно разработку таких систем ведут фирмы Alza совместно со швейцарской фармацевтической фирмой Ciba-Geigy и др.

Основными элементами всех существующих в настоящее время ТТС является непроницаемая подложка, резервуар или матрица с ЛС и адгезивный слой с защитной оболочкой, удаляемый перед употреблением. ТТС является ЛФ, сходной с пластырями, которые и являются ее предшественниками. **К ЛВ, вводимым в организм с помощью ТТС, предъявляются следующие требования:**

- хорошая проницаемость через кожу;
- высокая эффективность в небольших дозах;

- хорошая толерантность к коже;
- пригодность для профилактического, длительного терапевтического применения или для заместительной терапии.

Однако, основным препятствием для использования многих ЛС в ТТС является их низкая проницаемость через кожный покров. Вследствие особенностей строения, большой молекулярной массы и ряда других факторов многие ЛС на данном этапе непригодны для применения в ТТС.

Кроме того, еще недостаточно изучено влияние длительного контакта пластыря с кожей. Продолжительное лечение трансдермальными препаратами может нарушать естественные защитные механизмы кожи и вызывать ее раздражение и даже приводить к инфекциям и воспалениям.

Эти системы можно подразделить на две основные группы: мембранные и матричные.

Мембранные системы

Мембранные ТТС состоят из непроницаемой подложки, резервуара с ЛС, мембраны, регулирующей высвобождение ЛС и адгезивного слоя. ЛВ находится в резервуаре в виде суспензии в жидкости или геле. Резервуар располагается между непроницаемой подложкой и мембраной из пористой полимерной фольги, которая определяет скорость высвобождения ЛС. Клейкое вещество нанесено на мембрану и служит для удерживания системы на коже. Примерами таких ТТС являются так называемые «мембранные пластыри» Scopoderm, Nitroderm.

В системе Scopoderm TTS, разработанной совместно фирмами Alza и Ciba-Geigy, резервуар и адгезивный слой состоят из минерального масла (сгущенного до гелеобразного состояния), они отделены друг от друга микропористой мембраной из полипропилена. В резервуаре действующее вещество (скополамин) находится в виде суспензии. В адгезивном слое присутствует начальная доза препарата (8%), которая быстро выделяется и способствует установлению диффузионного равновесия. Высвобождение скополамина из резервуара контролируется мембраной.

Другим представителем этой группы является ТТС Nitroderm, разработанная совместно фирмами Alza и Ciba-Geigy и содержащая нитроглицерин. Нитроглицерин находится в резервуаре в виде смеси с лактозой, диспергированной в силиконовом масле; резервуар расположен между непроницаемой подложкой и мембраной из сополимера этилена и винилацетата. На эту мембрану, регулирующую высвобождение нитроглицерина, нанесен адгезивный слой.

Матричные системы

Вторая группа ТТС – матричные системы. В них ЛС помещается в матрицу, состоящую из геля или полимерной пленки. Высвобождение ЛС из таких систем определяется его диффузией из материала матрицы. Ниже рассмотрены такие системы для нитроглицерина.

В системе Nitro-Dur, разработанной фирмой Key Pharmaceuticals и называемой также «трансдермальной инфузионной системой», нитроглицерин, адсорбированный на лактозе, диспергирован в гидрогеле, состоящем из воды, глицерина, поливинилового спирта и поливинилпирролидона. Гелевая матрица фиксируется на коже с помощью пластыря.

Другая нитроглицериновая матричная система- Nitrodisk (Microseuled Drug Delivery System), разработанная фирмой Searle, характеризуется большим числом микровключений размером 10-200 мкм, запрессованных в матрицу из полимерного кремнийорганического соединения. В этих микровключениях находится нитроглицерин в виде смеси с лактозой в водном растворе полиэтиленгликоля–400. Фиксация системы на коже осуществляется с помощью круглой шайбы, в центре которой находится силиконовая матрица, не имеющая адгезивного слоя.

В качестве подложки, на которой крепится вся ТТС, используются ткани, бумага, полимерные пленки, металлизированные покрытия.

В качестве веществ, способствующих растворению ЛВ, применяют этанол, диметилсульфоксид, метиловый эфир этиленгликоля, глицерин моноолеат или церинтриолеат.

В качестве мембран применяют различные полимерные пленки, способствующие дозированному выходу ЛВ из резервуара и ткани, полученные из полипропилена, сополимера этиленвинилацетата, силиконовых смол и др.

ТТС обычно апплицируют на наиболее тонкие участки кожи, не подвергающиеся механическому воздействию, мало потеющие, не содержащие морщин, ран или перегибов. Обычно это внутренняя сторона предплечья, что особенно удобно для пациента. Возможна также аппликация на боковую поверхность грудной клетки или спину. Место аппликации не должно быть покрыто волосами, т.к. волосные фолликулы служат путями быстрого и неконтролируемого проведения ЛВ в кровоток. При аппликации на предплечье необходимо каждую следующую ТТС апплицировать на другую руку во избежание обильной мацерации кожи, увеличения ее проницаемости для ЛВ и возникновения местнораздражающего эффекта.