

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

1
ЧАСТЬ



Нова Книга
издательство



УДК 615.451.13:615.451.16:615.453.6:665.584.264

ББК 52.82я73

Т38

Утверждено Министерством здравоохранения Украины в качестве базового учебника для студентов высшего фармацевтического учебного заведения (фармацевтических факультетов) IV уровня аккредитации (протокол заседания Научно-методической комиссии фармации Министерства образования и науки Украины от 21.03.2014 г. № 10)

Авторы:

**В. И. Чуешов, Е. В. Гладух, И. В. Сайко, О. А. Ляпунова,
А. А. Сичкарь, Т. В. Крутских, Е. А. Рубан, С. В. Черняев**

Рецензенты:

В. В. Гладышев, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета;

Л. Л. Давтян, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и биофармации НМАПО имени П. Л. Шупика.

Технология лекарств промышленного производства :

Т38 учебник для студ. высш. учеб. завед. : перевод с укр. : в 2 ч. Ч. 1 ; перевод с укр. яз. / [В. И. Чуешов, Е. В. Гладух, И. В. Сайко и др.]. – Винница : Нова Книга, 2014. — 696 с. : ил.

ISBN 978-966-382-537-3 (полн. собр.)

ISBN 978-966-382-540-3 (ч. 1)

Учебник написан с учетом последних достижений в области теории и практики технологии лекарственных форм, а также изменений в номенклатуре готовых лекарственных средств, выпускаемых фармацевтической промышленностью. Описано современное оборудование, предназначенное для проведения технологических процессов. Изложены перспективные направления совершенствования промышленной технологии лекарственных препаратов.

Учебник предназначен для студентов фармацевтических высших учебных заведений и факультетов.

УДК 615.451.13:615.451.16:615.453.6:665.584.264

ББК 52.82я73

ISBN 978-966-382-537-3 (полн. собр.)

ISBN 978-966-382-540-3 (ч. 1)

© Авторы, 2014

© Нова Книга, 2014

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

В ДВУХ ЧАСТЯХ

*Учебник для студентов
высших учебных заведений*

ЧАСТЬ I

Винница
Нова Книга
2014

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние десятилетия техника и технология развиваются значительными темпами, поэтому 21 век называют «веком технологий». Интенсивное развитие касается и фармацевтической отрасли. Основным условием эффективного использования достижений научно-технического прогресса является высокий уровень профессиональной подготовки специалистов.

Технология фармацевтических препаратов промышленного производства – одна из основных профилирующих дисциплин, определяющая содержание профессионально–практической деятельности инженеров-технологов, провизоров и других специалистов фармацевтической промышленности.

Более высокие требования к специалистам фармацевтической отрасли обусловили необходимость переработки 1-го издания учебника в соответствии с программой дисциплины и изменениями, происходящими в промышленном производстве лекарств.

При написании 2-го издания учебника авторы стремились с достаточной полнотой изложить все разделы дисциплины, учитывая новейшие достижения в области теории и практики технологии лекарств, принципиально новых конструкций производственного оборудования, современных требований GMP к получению лекарственных средств в условиях промышленного производства.

Для формирования у будущих специалистов необходимого уровня знаний в процессе самоподготовки был создан представленный электронный вариант учебника, в основе которого использован переработанный и дополненный материал 2-го издания учебника.

Электронный Учебник разделен на две части и содержит 22 главы, отражающих общие вопросы промышленного производства лекарств, современное состояние технологии всех групп лекарственных форм (твердых, жидких, мягких и др.) из разных видов сырья. Завершает учебник глава, посвященная достижениям фармацевтических технологий в области создания новых лекарственных средств последних поколений.

Все главы учебника переработаны и дополнены с учетом научных достижений последних лет в области химии, биологии, фармакологии, микробиологии, фармакогнозии и других наук, а также положений

действующих законодательных актов, нормативных документов и требований к проведению тех или иных процессов.

В учебнике приведены новые сведения о производстве пеллет, леденцов, жевательных резинок медицинских и др., рассмотрены вопросы комплексной переработки растительного сырья, уделено внимание полифункциональному оборудованию и автоматическим линиям, по-новому изложен материал биотехнологических процессов, рассмотрены перспективные направления совершенствования промышленной технологии лекарственных препаратов.

Учебник подготовлен благодаря многолетнему опыту преподавания авторами на кафедре промышленной фармации Национального фармацевтического университета.

Представленный в учебнике материал позволит студентам использовать полученные знания при изучении общей и специальной технологии, прохождении практики, выполнении курсовых и дипломных проектов (работ), в последующей производственно-практической деятельности.

Учебник предназначен для широкого круга студентов инженерно-технологических, фармацевтических, медико-фармацевтических и экономических специальностей, а также будет полезен для магистров, аспирантов, молодых преподавателей, научных работников и специалистов, деятельность которых связана с промышленным производством лекарств.

Упоминание в тексте учебника отдельных фармацевтических организаций и торговых марок производителей лекарств или оборудования не означает, что авторы отдают им предпочтение или рекламируют их.

Авторы выражают благодарность рецензентам за ценные советы и замечания, сделанные при подготовке учебника.

Все замечания и пожелания к содержанию данного учебника будут тщательно проанализированы и учтены при подготовке следующего издания.

О СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ»

Концепция развития Национального фармацевтического университета предусматривает разнообразную систему действий, направленных на создание новой и развитие существующей отечественной фармацевтической индустрии с учетом потребности практической фармации.

Для обеспечения фармацевтической промышленности Украины профессионально-подготовленными инженерами-технологами в 1992 году по инициативе Украинской фармацевтической академии (сейчас НФаУ) к Перечню направлений и специальностей была внесена новая специальность “Промышленная фармация” с лицензированным объемом приема 150 лиц.

Это была первая специальность, открытая университетом после существующей классической “Фармации”, и которая дала толчок создания факультета “Промышленная фармация”. Эта мера была направлена на поддержку отечественной фармацевтической промышленности, которая после распада Советского Союза осталась без квалифицированных кадров. К тому времени инженеров-технологов фармацевтического производства готовил единственный в Союзе Ленинградский химико-технологический институт. Целью впервые созданного в Украине факультета “Промышленная фармация” была подготовка специалистов широкого профиля для производственной, научно-технической и организационно-руководящей деятельности в сфере производства лекарственных средств и биофармации.

До 1997 года подготовку специалистов проводили в направлении “Химическая технология и инженерия” по специальности “Промышленная фармация”, а с 1997 эта специальность была переведена в направление подготовки “Фармация” и переименована в “Технологию фармацевтических препаратов”. Кроме того, с 1995 года начата подготовка специалистов данной специальности по заочной форме обучения, а с 1998 года – подготовка магистров промышленной фармации.

Обучение студентов ведется по современным учебным планам с учетом наилучших отечественных и зарубежных образцов подготовки специалистов промышленной фармации. Спектр подготовки инженеров-технологов настолько ши-

рокий, что дает возможность работать практически на любом участке химико-фармацевтических предприятий и фармацевтических фабрик разных форм собственности по производству лекарственных препаратов; предприятий по производству фармацевтических субстанций, парфюмерно-косметической и биотехнологической продукции; предприятий по производству биологически активных добавок, лечебно-профилактических напитков, санитарно-гигиенических средств; а также заниматься научной работой в научно-исследовательских институтах по разработке и контролю качества активных фармацевтических субстанций и препаратов, а также преподавательской работой в высших учебных заведениях и т. п.

Профессионально-ориентированные дисциплины специальности, которые включают фундаментальные, общеинженерные, медико-биологические, экономические, химические и технологические дисциплины, дают возможность выпускникам осуществлять производственно-технологические и организационно-руководящие функции в отрасли производства лекарственных средств. Выпускники могут проводить разработку новых или совершенствовать существующие технологические процессы, выбирать оптимальные условия осуществления этих процессов и руководить ими; пользоваться современными методами контроля технологических операций и готовой продукции; проектировать промышленные предприятия с учетом требований техники безопасности, охраны труда и гражданской обороны; использовать в профессионально-практической деятельности микропроцессорную и компьютерную технику, разрабатывать программное обеспечение; осуществлять маркетинговые исследования на основе научного планирования производства и прогнозирования его развития; разрабатывать мероприятия по охране труда и окружающей среды.

За годы подготовки специалистов по специальности “Технология фармацевтических препаратов” университетом по разным формам обучения было подготовлено более 1500 выпускников. Выпускники НФаУ работают почти на всех фармацевтических предприятиях Украины, из которых лидерами по количеству фармацевтических кадров являются НВЦ “Борщаговский химико-фармацевтический завод”, “Фармак”, ФФ “Дарница”, Корпорация “Артериум”, Киевский витаминный завод, ФК “Здоровье” и другие.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ К ЧАСТИ 1

АФИ	– активный(е) фармацевтический(е) ингредиент(ы)
АФЦ	– ацетилфталилцеллюлоза
БАВ	– биологически активное(ые) вещество(а)
БАС	– биологически активное(ые) соединение(я)
ВМС	– высокомолекулярные соединения
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЧ	– высокая частота
г	– грамм
ГЛС	– готовые лекарственные средства
ГНЦЛС	– Государственный научный центр лекарственных средств
ГП	– готовый продукт
ГСТУ	– Отраслевой стандарт Украины
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ДСТУ	– Государственный стандарт Украины
ЕД	– единицы действия
ЕС	– Европейский Союз
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЖЛФ	– жидкая(жидкие) лекарственная(ые) форма(ы)
КИП	– контрольно-измерительные приборы
КМЦ	– карбоксиметилцеллюлоза
ЛП	– лекарственный(ые) препарат(ы)
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное(ые) средство(а)
ЛФ	– лекарственная форма
М	– молярный (раствор)
МКК (АНД)	– методы контроля качества (аналитическая нормативная документация)
М.м.	– молекулярная масса
МЕ	– международные единицы
МКЦ	– микрокристаллическая целлюлоза
МЛФ	– мягкая(ие) лекарственная(ые) форма(ы)
МОП	– максимально-очищенные препараты
НД	– нормативная(ый) документация(документ)
НИИ	– научно-исследовательский институт
НПП (GMP)	– надлежащая производственная практика
ОКК	– отдел контроля качества
ПА	– полиамиды
ПАВ	– поверхностно-активное(ые) вещество(а)
ПВП	– поливинилпирролидон
ПВС	– поливиниловый спирт
ПВХ	– поливинилхлорид
ПДК	– предельно допустимая концентрация вредных веществ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПК	– поликарбонат
ПП	– полипропилен
ПС	– полистирол
ПЭ	– полиэтилен
ПЭГ (ПЭО)	– полиэтиленгликоль (полиэтиленоксид)
ПЭТФ (ПЭТ)	– полиэтилентерефталат
РД	– руководящий документ
РПА	– роторно-пульсационный аппарат
РФ	– Российская Федерация
СВЧ	– сверхвысокие частоты
СНГ	– Союз независимых государств
США	– Соединенные Штаты Америки
ТБ	– техника безопасности
ТЛФ	– твердая(твердые) лекарственная(ые) форма(ы)
ТУУ	– технические условия Украины
УЗ	– ультразвук
УФ	– ультрафиолетовый
ФФ (ФК)	– фармацевтическая фирма (фармацевтическая компания)
ISO	– Международная организация по стандартизации
PIC/S	– Система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ К ЧАСТИ 2

АФИ	– активный(е) фармацевтический(е) ингредиент(ы)
АФЦ	– ацетилфталилцеллюлоза
БАВ	– биологически активное(ые) вещество(а)
БАС	– биологически активное(ые) соединение(я)
ВМС	– высокомолекулярные соединения
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЧ	– высокая частота
г	– грамм
ГЛБ	– гидрофильно-липофильный баланс
ГЛС	– готовые лекарственные средства
ГНЦЛС	– Государственный научный центр лекарственных средств
ГП	– готовый продукт
ГСТУ	– Отраслевой стандарт Украины
ГФУ	– Государственная фармакопея Украины
ДСТУ	– Государственный стандарт Украины
ЕД	– единицы действия
ЕС	– Европейский Союз
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЖЛФ	– жидкая(жидкие) лекарственная(ые) форма(ы)
КИП	– контрольно-измерительные приборы
КМЦ	– карбоксиметилцеллюлоза

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЛП	– лекарственный(ые) препарат(ы)
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное(ые) средство(а)
ЛФ	– лекарственная форма
М	– молярный (раствор)
М.м.	– молекулярная масса
МЕ	– международные единицы
МКК (АНД)	– методы контроля качества (аналитическая нормативная документация)
МКЦ	– микрокристаллическая целлюлоза
МЛФ	– мягкая(ие) лекарственная(ые) форма(ы)
МОП	– максимально-очищенные препараты
НД	– нормативная(ый) документация(документ)
НИИ	– научно-исследовательский институт
НПП (GMP)	– надлежащая производственная практика
ОКК	– отдел контроля качества
ПА	– полиамиды
ПАВ	– поверхностно-активное(ые) вещество(а)
ПВП	– поливинилпирролидон
ПВС	– поливиниловый спирт
ПВХ	– поливинилхлорид
ПДК	– предельно допустимая концентрация вредных веществ
ПК	– поликарбонат
ПЛС	– парентеральные лекарственные средства
ПП	– полипропилен
ПС	– полистирол
ПЭ	– полиэтилен
ПЭГ (ПЭО)	– полиэтиленгликоль (полиэтиленоксид)
ПЭТФ (ПЭТ)	– полиэтилентерефталат
РД	– руководящий документ
РПА	– роторно-пульсационный аппарат
РФ	– Российская Федерация
СВЧ	– сверхвысокие частоты
СНГ	– Союз независимых государств
США	– Соединенные Штаты Америки
ТБ	– техника безопасности
ТЛФ	– твердая(твердые) лекарственная(ые) форма(ы)
ТУУ	– технические условия Украины
УЗ	– ультразвук
УФ	– ультрафиолетовый
ФФ (ФК)	– фармацевтическая фирма (фармацевтическая компания)
ISO	– Международная организация по стандартизации
PIC/S	– Система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям

Основные единицы международной системы СИ

Величина		Единица		Величина		Единица	
Наименование	Символ	Наименование	Символ	Наименование	Символ	Наименование	Символ
Длина	l	метр	м	Сила электрического тока	I	ампер	А
Масса	m	килограмм	кг	Абсолютная температура	T	кельвин	К
Время	t	секунда	с	Количество вещества	n	моль	М

Единицы СИ Европейской Фармакопеи и их соответствие другим единицам

Величина		Единица				Преобразование других единиц в единицы СИ
Наименование	Символ	Наименование	Символ	Выражение в основных единицах СИ	Выражение в других единицах СИ	
Волновое число	ν	единица на один метр	1/м	м^{-1}		
Длина волны	λ	микрометр	мкм	10^{-6} м		
		нанометр	нм	10^{-9} м		
Площадь	A, S	квадратный метр	м^2	м^2		
Объем	V	кубический метр	м^3	м^3		$1 \text{ мл} = 1 \text{ см}^3 = 10^{-6} \text{ м}^3$
Частота	ν	герц	Гц	с^{-1}		
Плотность	ρ	килограмм на кубический метр	кг/м ³	кг·м ⁻³		$1 \text{ г/мл} = 1 \text{ г/см}^3 = 10^3 \text{ кг·м}^{-3}$
Скорость	v	метр за секунду	м/с	м·с ⁻¹		
Сила	F	ньютон	Н	м·кг·с ⁻²		$1 \text{ дин} = 1 \text{ г·см·с}^{-2} = 10^{-5} \text{ Н}$ $1 \text{ кр} = 9,806 \text{ 65 Н}$
Давление	p	паскаль	Па	м ⁻¹ ·кг·с ⁻²	Н·м ⁻²	$1 \text{ дин/см}^2 = 10^{-1} \text{ Па} = 10^{-1} \text{ Н·м}^{-2}$ $1 \text{ атм} = 101 \text{ 325 Па} = 101,325 \text{ кПа}$ $1 \text{ бар} = 105 \text{ кПа} = 0,1 \text{ МПа}$ $1 \text{ мм. рт. ст.} = 133,322387 \text{ Па}$ $1 \text{ Торр} = 133 \text{ 322 368 Па}$ $1 \text{ psi} = 6 \text{ 894 757 кПа}$
Динамическая вязкость	ρ	паскаль-секунда	Па·с	м ⁻¹ ·кг·с ⁻¹	Н·с·м ⁻²	$1 \text{ П} = 10^{-1} \text{ Па·с} = 10^{-1} \text{ Н·с·м}^{-2}$ $1 \text{ сП} = 1 \text{ мПа·с}$
Кинетическая вязкость	ν	квадратный метр на секунду	м ² /с	м ² ·с ⁻¹	Па·с·м ³ ·кг ⁻¹ Н·м·с·кг ⁻¹	$1 \text{ Ст} = 1 \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1} = 10^{-4} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$
Энергия	W	джоуль	Дж	м ² ·кг·с ⁻²	Н·м	$1 \text{ эрг} = 1 \text{ см}^2 \cdot \text{г} \cdot \text{с}^{-2} = 1 \text{ дин} \cdot \text{см} = 10^{-1} \text{ Дж}$ $1 \text{ кал} = 4,1868 \text{ Дж}$
Поток электромагнитного излучения	P	ватт	Вт	м ² ·кг·с ⁻³	Н·м·с ⁻¹ Дж·с ⁻¹	$1 \text{ ерг/с} = 1 \text{ дин} \cdot \text{см} \cdot \text{с}^{-1} = 10^{-7} \text{ Вт} = 10^{-7} \text{ Н·м} \cdot \text{с}^{-1} = 10^{-7} \text{ Дж} \cdot \text{с}^{-1}$
Поглощенная доза ионизирующего излучения	D	грей	Гр	м ² ·с ⁻²	Дж·кг ⁻¹	$1 \text{ рад} = 10^{-2} \text{ Гр}$
Радиоактивность вещества	A	бекерель	Бк	с ⁻¹		$1 \text{ Ки} = 37 \cdot 10^9 \text{ Бк} = 37 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$
Молярная концентрация	c	моль на кубический метр	моль/м ³	моль·м ⁻³		$1 \text{ моль/л} = 1 \text{ М} = 1 \text{ моль/дм}^3 = 10^3 \text{ моль} \cdot \text{м}^{-3}$
Массовая концентрация	ρ	килограмм на кубический метр	кг/м ³	кг·м ⁻³		$1 \text{ г/л} = 1 \text{ г/дм}^3 = 1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$

Единицы, используемые наравне с Международной системой единиц

Величина	Единица		Значение в единицах СИ
Время	минута	мин.	1 мин = 60 с
	час	час.	1 час = 60 мин = 3600 с
	сутки	сутки	1 сутки = 24 час = 86 400 с
Угол на плоскости	градус	°	1° = (π/180) рад
Объем	литр	л	1 л = 1 дм ³ = 10 ⁻³ м ³
Масса	тонна	т	1 т = 10 ³ кг
Частота вращения	оборотов за минуту	об/мин	1 об/мин = (1/60) с ⁻¹

Множители и префиксы для образования десятичных кратных и частичных единиц

Множитель	Префикс	Обозначение	Множитель	Префикс	Обозначение
10 ¹⁸	экса	Э	10 ⁻¹	деци	д
10 ¹⁵	пета	Р	10 ⁻²	санتي	с
10 ¹²	тера	Т	10 ⁻³	мили	м
10 ⁹	гига	Г	10 ⁻⁶	микро	мк
10 ⁶	мега	М	10 ⁻⁹	нано	н
10 ³	кило	к	10 ⁻¹²	пико	п
10 ²	гекто	г	10 ⁻¹⁵	фемто	ф
10 ¹	дека	да	10 ⁻¹⁸	атто	а

Соотношение единиц давления

Единица	Па	бар	мм вод. ст.	мм рт. ст.	дин/см ²	кгс/см ²
паскаль	1	10 ⁻⁵	0,102	7,5024 · 10 ⁻³	10	1,02 · 10 ⁻⁵
бар	10 ⁵	1	1,02 · 10 ⁴	7,5024 · 10 ²	10 ⁶	1,02
миллиметр водного столба	9,8067	9,8067 · 10 ⁻⁵	1	7,35 · 10 ⁻²	98,1	10 ⁻⁴
миллиметр ртутного столба	1,33 · 10 ²	1,33 · 10 ⁻³	13,6	1	1,33 · 10 ³	1,36 · 10 ⁻³
дина на квадратный сантиметр	0,1	10 ⁻⁶	1,02 · 10 ⁻²	7,50 · 10 ⁻⁴	1	1,02 · 10 ⁻⁶
килограмм-сила на квадратный сантиметр	9,8067 · 10 ⁴	0,98067	10 ⁴	7,35 · 10 ²	9,81 · 10 ⁵	1

Соотношение единиц плотности

Единица	кг/м ³	т/м ³	кг/дм ³	г/см ³	lb/ft ³	lb/in ³
килограмм на кубический метр	1	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	62,4 · 10 ⁻³	36,13 · 10 ⁻⁶
тонна на кубический метр	10 ³	1	1	1	62,4	36,13 · 10 ⁻³
килограмм на кубический дециметр	10 ³	1	1	1	62,4	36,13 · 10 ⁻³
грамм на кубический сантиметр	10 ³	1	1	1	62,4	36,13 · 10 ⁻³
фунт на кубический фут	16,02	16,02 · 10 ⁻³	16,02 · 10 ⁻³	16,02 · 10 ⁻³	1	578,7 · 10 ⁻⁶
фунт на кубический дюйм	27,7 · 10 ³	27,7	27,7	27,7	1728	1

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

1.1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И ЕЕ ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ

Термин «технология» (от греч. *techne* – искусство, мастерство, умение и *logos* – понятие, учение) обозначает совокупность знаний о способах и средствах проведения производственных процессов. Технология как наука о способах и методах переработки сырья возникла с развитием промышленности в конце 18 века и, сформировавшись, быстро выросла из прикладной в обширную фундаментальную науку.

Фармацевтическая технология является составной частью фармацевтической науки, которая представляет собой систему научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе, хранении и реализации фармацевтической продукции. Значение фармацевтической технологии в здравоохранении чрезвычайно велико, так как в 90% случаев специалисты этой службы при оказании медицинской помощи больным используют лекарственные препараты. Подчеркивая значение фармакотерапии, И. П. Павлов отмечал, что лекарство является универсальным орудием врача и никакие вмешательства, будь-то хирургические, акушерские или другие, не обходятся без использования лекарственных препаратов.

В современное понятие «технология» вкладывают совокупность приемов и способов получения, обработки или переработки сырья, материалов, полуфабрикатов, изделий, осуществляемых с целью получения фармацевтической продукции. Следует отметить, что в понятие «технология» включают не только операции получения, переработки, дозирования, упаковки, транспортировки, складирования и хранения исходного сырья и готовой продукции (так как они являются составной частью производственного процесса), но и технологический контроль, научно обоснованную стандартизацию производства; разработку нормативной документации на производство фармацевтических препаратов, создание безопасных условий труда и мероприятий по охране окружающей среды.

Обобщая сказанное, *фармацевтической технологией называется наука о*

теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственного сырья, направленных на получение лекарственных препаратов.

Основными задачами фармацевтической технологии являются:

- изучение теоретических основ и разработка технологических методов производства новых фармацевтических субстанций и препаратов;
- совершенствование существующих лекарственных препаратов и технологий их производства;
- поиск, изучение и использование в производстве лекарств новых вспомогательных веществ;
- изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных веществ, препаратов, полупродуктов и другой продукции;
- изучение эффективности технологического процесса, основными показателями которого являются: степень использования сырья, энерго- и трудозатраты на единицу продукции; выход и качество готовой продукции; интенсивность процесса; себестоимость продукции и др.

Наряду с перечисленными задачами должны изучаться вопросы терапевтической эффективности лекарств, которые тесно связаны с научно обоснованным сочетанием действующих и вспомогательных веществ, подбором оптимальной лекарственной формы, всесторонним доклиническим изучением и клиническими испытаниями, установлением условий и сроков хранения с целью получения стабильных лекарственных препаратов.

За последние годы фармацевтическая технология достигла значительных успехов: разработаны научные основы и созданы более перспективные технологии при получении лекарственных средств, в производство внедрено современное технологическое оборудование, используются новые группы лекарственных и вспомогательных веществ, созданы высокоэффективные фармацевтические препараты.

1.2. КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ О РАЗВИТИИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Первые сведения о приготовлении лекарств упоминались в различных источниках древних народов (египтян, китайцев, индусов), дошедших до наших времен.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

При первобытнообщинном строе лекарства применялись в том виде, в котором они встречались в природе – в основном растения и вещества минерального или животного происхождения. Приготовление лекарств заключалось главным образом в измельчении, просеивании или же смешивании растений или веществ. В период рабовладельческого строя появились первые лекарственные формы и был накоплен опыт по использованию лекарств при различных заболеваниях.

Несмотря на примитивные орудия производства, фармация достигла значительного развития в Египте, Китае, Индии. Греческая фармацевтическая техника превосходила египетскую, греки уже тогда применяли перегонку воды с целью ее очистки.

Каждый, кто занимался приготовлением лекарств, имел запасы сырья, которые хранились в отдельном помещении, от названия которого “*apotece*” (кладовая, амбар) и произошло современное название “аптека”.

Значительного развития достигло приготовление лекарств в Древнем Риме. Знаменитый врач и фармацевт того времени Клавдий Гален (131–201 гг. н.э.) систематизировал способы приготовления известных в то время лекарств. Он описал производство порошков, пиллюль, болюсов, мыл, мазей, пластырей, горчичников, сборов, настоев, отваров, растворов, микстур, соков из растений, жирных растительных масел, вин, смазываний, растительных уксусомедов, примочек, припарок. Гален имел свою аптеку с лабораторией и мастерскую, т.е. помещение, в котором изготавливались различные лекарства, а также в большом количестве косметические средства – зубные порошки, средства для волос и т. д. Препараты, описанные Галеном, и другие, аналогичные им, предложенные уже позже, в XVI в. получили название “галеновые”. Это название сохранилось до настоящего времени.

На Востоке широкую известность получил выдающийся таджикский философ, врач и фармацевт Авиценна (Абу Али Ибн Сина, около 980–1037 гг.), автор труда «Канон врачебной науки», состоящего из пяти книг. Две из них посвящены лекарствоведению, в которых он описал многие лекарственные средства и усовершенствованные им прописи лекарственных форм. Труды Авиценны служили руководством для врачей и фармацевтов на протяжении нескольких столетий.

В эпоху феодализма значительное влияние на развитие фармации оказала алхимия. Алхимиками были открыты новые вещества, усовершенствованы такие

технологические процессы, как перегонка, фильтрация и кристаллизация.

Существенные изменения были внесены в номенклатуру лекарственных средств и способов их приготовления ятрохимией, или лечебной химией, основателем и приверженцем которой был Теофраст Парацельс Гогенгейм (1493–1541 гг.). Он и его последователи развили учение о дозировках лекарств, предложили оборудование для их приготовления, ввели в лечебную практику многие химические вещества и извлечения из растительного сырья.

В Древней Руси развитие народной медицины происходило самобытным путем. Лечебные средства, полученные из сырья растительного или животного происхождения, применяли в сыром виде или подвергали примитивной обработке. Профессии врача и фармацевта разграничены не были. Так, продавец лекарств обязательно давал врачебные советы, а врач всегда при себе имел лекарства. И тех и других называли “лечителями”.

В Киевской Руси от “лечителей” не требовалось специальных знаний. Лечением и продажей лекарств мог заниматься любой человек. “Лечители” также занимались обработкой лекарственного сырья и приготовлением сложных по составу медикаментов. Орудия производства и методы работы были примитивными и мелкокустарными.

Постепенно в народной медицине появляются такие лекарства, как “зелия”, “целебные снадобья”, “водицы”, “питие”, “мазуны” (мази), “порохи” (порошки) и т. д. В XI веке уже готовятся соки, настои, отвары и ароматные воды. Чуть позже появляются такие лекарственные формы, как пластыри, горошки (пильюли), леваши (лепешки). Их готовили в москательных, травяных и “зелейных лавках”, которые являлись прообразом будущих аптек.

При Иоанне Грозном была учреждена Аптекарская палата, преобразованная в 1631 г. в Аптекарский приказ, а в 1654 г. открыта первая школа для подготовки лекарей. В 1681 г. организована “Царская аптека”, приобретающая сырье в зелейном ряду и обслуживающая только царскую семью и двор. К концу XVI в. в Москве открыли еще несколько аптек, имеющих лаборатории для изготовления галеновых и других препаратов.

В XIX в. технология лекарств в России продолжала развиваться. К этому времени разрабатывались методы изготовления извлечений из растительного сы-

рья, совершенствовались способы приготовления эмульсий, суппозиториев, пилюль и других лекарственных форм. Появилось более совершенное оборудование: весоизмерительные приборы, машинка для изготовления пилюль и суппозиториев, таблеточные прессы, перколяторы, стерилизаторы и др. В конце XIX в. начали готовить лекарственные формы для инъекций.

После революции 1917 г. все аптеки и находящиеся при них лаборатории, а также галеновые заводы были национализированы. Мелкие предприятия по производству лекарств были закрыты, а крупные перестроены и переоборудованы. Все сделанное позволило механизировать и автоматизировать химико-фармацевтические предприятия.

Дальнейшее развитие предприятий позволило перейти к массовому серийному производству лекарственных средств и выделить их в химико-фармацевтическую промышленность, как отдельную отрасль государства.

1.3. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ

Для правильного понимания излагаемых в дальнейшем материалов, необходимо грамотно использовать термины, которые должны точно отражать смысл и не допускать двоякого толкования. В данном разделе приведены смысловые понятия и определения основных, базовых терминов, наиболее широко используемых в учебной, справочной и специальной литературе, а также в производственной деятельности работников фармацевтической отрасли. Приведенные определения терминов отвечают Закону Украины «Про лекарственные средства». В этом Законе приведенные ниже термины и понятия употребляются в таком значении:

Лекарственные средства (лекарственные препараты, лекарства, медикаменты) – вещества или их смеси природного, синтетического или биотехнологического происхождения, которые применяют для профилактики, диагностики и лечения заболеваний людей или для изменения состояния или физиологических функций организма.

К лекарственным средствам относятся:

– готовые лекарственные средства (ГЛС);

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

- активные вещества (субстанции, действующие вещества, биологические агенты);
- медицинские иммунобиологические препараты (МИБП);
- дезинфекционные или инсектицидные средства (средства для борьбы с возбудителями болезней или паразитами), которые назначаются для непосредственного контакта с человеком;
- препараты, полученные из крови, плазмы, тканей человека и животных;
- радиофармацевтические средства;
- гомеопатические средства;
- лекарственные чаи (лекарственные сборы);
- лекарственные примеси к пищевым продуктам;
- диагностические препараты, в том числе те, что используются для выявления возбудителей болезней;
- лекарственное растительное сырье (ЛРС).

К лекарственным средствам не принадлежат: биологически активные добавки, дезинфицирующие и инсектицидные препараты, которые не относятся к лекарственным средствам; пищевые продукты; косметические средства; материалы для лабораторной диагностики, которые не контактируют с органами человека, кроме медицинских иммунобиологических препаратов; изделия медицинского назначения, медицинская техника и комплектующие. В маркировании вышеупомянутой продукции запрещается указывать терапевтические показания.

Готовые лекарственные средства – средства, полученные путем технологической обработки субстанций и вспомогательных веществ, лекарственного растительного сырья, которые прошли все стадии технологического процесса и контроля качества в том виде и состоянии, в котором их применяют, и помещенные в соответствующие упаковки с надлежащим маркированием, предназначенные для применения человеком.

Активные фармацевтические вещества (субстанции, действующие вещества, биологические агенты) – вещества природного (человеческого, животного, микробного, растительного, минерального), синтетического или биотехнологического происхождения, которые проявляют фармакологическое или имму-

нологическое действие и предназначенные для производства готовых лекарственных средств.

Безопасность лекарственных средств – характеристика сравнительной оценки эффективности лекарственных средств и риска причинения вреда здоровью человека.

Биодоступность – полнота и скорость всасывания лекарственных веществ, характеризующиеся его количеством, которое поступило в организм после применения лекарственного препарата.

Биологически активные добавки (БАД)– вещества или их смеси, применяемые для поддержания нормальной жизнедеятельности и повышения неспецифической резистентности организма, а также средства сопутствующей или вспомогательной терапии при различных заболеваниях.

Биоэквивалентность – равенство биодоступности в допустимых пределах одних и тех же лекарственных препаратов, изготовленных разными производителями.

Валидация (квалифицирование) – экспертная оценка и документальное подтверждение соответствия методик, производственных процессов, оборудования, продукции (сырья, материалов, промежуточной или готовой), действий или систем утвержденным требованиям, а их использование ведет к ожидаемым результатам и обеспечивает их воспроизводимость.

Воспроизведенные лекарственные средства (лекарственные препараты-генерики) – лекарственные средства, которые поступили к обороту по истечении срока действия исключительных патентных прав на оригинальные лекарственные средства.

Всасывание – процесс поступления действующих веществ из места введения препарата в кровь.

Вспомогательные вещества – вещества, которые в тех количествах, что используются, не проявляют лечебного эффекта, обеспечивая возможность производства, изготовления и хранения лекарственных средств или способствуют их применению.

Государственная регистрация лекарственных средств – процедура, при помощи которой специально уполномоченный центральный орган исполнитель-

ной власти в сфере здравоохранения подтверждает эффективность и безопасность лекарственных средств и разрешает его медицинское применение в Украине.

Государственная Фармакопея Украины – нормативный документ системы стандартизации лекарственных средств, что содержит технические требования относительно качества лекарственных средств, методов анализа, фармако-технологических, биологических тестов, реактивов, упаковки, маркировки, условий хранения, монографии на субстанции, вспомогательные вещества, лекарственное растительное сырье и ГЛС, а также общие тексты и информационные материалы. Государственную Фармакопею Украины утверждает специально уполномоченный центральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения.

Готовая продукция – продукция, прошедшая все стадии технологического процесса, включая упаковку и маркировку.

Карантин – статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение о выдаче разрешения на их выпуск или об отказе в нем.

Качество лекарственного средства – совокупность свойств, которые придают лекарственному средству способность удовлетворять потребителей согласно его назначению и отвечают требованиям, установленными ТНД и АНД.

Класс чистоты – статус чистой зоны и/или чистого помещения, устанавливающий пределы содержания твердых и жидких частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов в окружающей среде.

Клинические испытания – изучение эффективности и/или безопасности лекарственного средства на человеке, которое направлено на выявление или подтверждение его клинических, токсикологических, фармакодинамических и/или фармакокинетических свойств, присущих ему побочных реакций и взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Контаминация – процесс загрязнения объекта физическими, химическими или биологическими агентами. Загрязнение исходного сырья или полупродуктов другим сырьем или продукцией называется *перекрестной контаминацией*.

Лекарственная форма – форма, придаваемая лекарственному средству или лекарственному растительному сырью, удобная для употребления и обеспечивающая необходимый лечебный эффект.

Лекарственные примеси к пищевым продуктам – природные или синтетические биологически активные вещества, предназначенные для введения (или введенные) в состав пищевого продукта в больших количествах, чем физиологические потребности или в лечебных дозах с целью получения профилактического и/или лечебного эффекта относительно конкретной нозологической формы заболевания.

Материальный баланс – соотношение между количеством исходного сырья, материалов, полупродуктов и промежуточных продуктов, используемых в производстве, и количеством фактически полученной готовой продукции, отходов и потерь.

Медицинские иммунобиологические препараты – лекарственные средства преимущественно природного или биотехнологического происхождения, в том числе препараты крови или плазмы крови человека или животных, которые предназначены для использования в медицинской практике с целью специфической профилактики, лечения и диагностики инфекционных, паразитарных заболеваний и аллергических состояний.

Методы контроля качества (АНД) – нормативная документация, которая определяет методики проведения испытаний лекарственного средства, устанавливает качественные и количественные показатели лекарственного средства, их допустимые границы, требования к его упаковке и маркировке, условиям хранения, транспортированию, сроку пригодности и тому подобное.

Надлежащая клиническая практика (GCP) – совокупность правил по планированию, выполнению, оценке и документированию клинических испытаний лекарственных средств, соблюдение которых обеспечивает точность полученных данных, защиту прав и конфиденциальность данных о людях, которые принимают участие в испытаниях.

Надлежащая лабораторная практика (GLP) – совокупность правил по планированию, выполнению, контролю, оценке и документированию лабораторных исследований, которые являются частью доклинического изучения лекарств.

венных средств, которые обеспечивают качество, точность и полноту полученных данных.

Надлежащая производственная практика (GMP) – совокупность правил по организации производства и контроля качества, которые являются элементом системы обеспечения качества, обеспечивающие стабильное производство лекарственных средств в соответствии с требованиями технологической нормативной документацией и проведения контроля качества согласно с АНД.

Надлежащая практика хранения фармацевтической продукции (GSP) – совокупность правил, необходимых для правильного хранения и транспортировки фармацевтической продукции

Надлежащая практика дистрибуции (GDP) – совокупность правил и требований к дистрибуции, соблюдение которых обеспечивает качество лекарственных средств в процессе управления и организации их оптовой реализации на всех ее этапах.

Нутрицевтические средства – представляют собой эссенциальные биологически активные вещества (БАВ), которые являются основными компонентами организма (витамины или их предшественники, макро- и микроэлементы, аминокислоты, полинасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна). Предназначены для рационализации питания и пополнения нутриентов, синтез которых в организме по каким-то причинам ослабленный.

Парафармацевтическая продукция – биологически активные добавки, косметические средства, дезинфицирующие и инсектицидные препараты, которые не относятся к лекарственным средствам; материалы для лабораторной диагностики, которые не контактируют с органами человека (кроме МИБП); изделия медицинского назначения; санитарно-гигиенические средства; минеральные воды; диетическое и детское питание; окулярная оптика; парфюмерная продукция и тому подобное. Предназначены для профилактики, вспомогательной терапии, рационализации питания и поддержания в физиологических границах функциональной активности органов и систем организма.

Патентованный лекарственный препарат – фармацевтический препарат, право на производство и реализацию которого охраняется законодательством Украины об охране интеллектуальной собственности.

Побочное действие – любая нежелательная реакция, которая обусловлена фармакологическими свойствами лекарственных средств и наблюдается исключительно при применении в рекомендованных дозах.

Полупродукт – продукция, получаемая на отдельных стадиях производства, за исключением последней стадии.

Производитель фармацевтической продукции – субъект хозяйствования, который осуществляет хотя бы один из этапов производства лекарственных средств.

Производство лекарственных средств – деятельность, связанная с серийным выпуском лекарственных средств, что включает все или хотя бы одну стадию технологического процесса, в том числе процессы фасовки, упаковки и маркирования, контроль качества в процессе производства, контроль качества готовой продукции, а также реализацию продукции собственного производства.

Отходы производства – остатки сырья, материалов, полупродуктов и их производные, образующиеся в процессе производства продукции, требующие дальнейшей переработки или утилизации.

Радиофармацевтические препараты – лекарственные средства, которые содержат хотя бы один специально введенный радионуклид в форме, предназначенной для применения человеком.

Регистрационное удостоверение – оформленный в установленном порядке документ, который удостоверяет, что лекарственный препарат зарегистрирован в Украине в установленном порядке и разрешен к ввозу, реализации и медицинскому применению в Украине.

Серия лекарственного средства – определенное количество продукции, которое выработано из определенного количества сырья в едином производственном цикле или гомогенизировано в процессе производства. Фундаментальным признаком серии является однородность.

Сертификат качества лекарственного средства – документ, который выдается производителем и подтверждает соответствие полученной серии лекарственного средства требованиям АНД или ГФУ, подписанный уполномоченным лицом и предназначенный для сопровождения серии или части данной серии продукции.

Сертификация производств лекарственных средств – процедура, при помощи которой орган по сертификации лекарственных средств подтверждает, что производство лекарственных средств отвечает установленным требованиям и регулярно инспектируется.

Система качества – совокупность организационной структуры, методик, процессов и ресурсов, необходимых для осуществления управления качеством.

Система обеспечения качества – совокупность организационных мероприятий, используемых с целью гарантии соответствия качества лекарственных средств их назначению, составными которых является выполнение требований Надлежащей лабораторной практики (GLP), Надлежащей клинической практики (GCP), Надлежащей производственной практики (GMP), Надлежащей практики дистрибуции (GDP).

Создание лекарственных средств – фармацевтическая разработка, доклиническое изучение, клинические испытания лекарственных средств с целью выявления, исследования и подтверждения их эффективности, безопасности и качества.

Срок годности препарата – время, на протяжении которого лекарственное средство остается качественным и отвечает требованиям АНД или ГФУ.

Стабильность препарата – способность БАВ сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного нормативной документацией.

Стадия производства – совокупность технологических операций, приводящая к получению промежуточной или готовой (на завершающей стадии) продукции, которые характеризуются качественно и количественно.

Стерильность – отсутствие жизнеспособных микроорганизмов или их спор.

Сырье – вещества определенного качества, используемые в производстве лекарственных средств, за исключением упаковочных материалов. Подразделяют на *основное сырье* – входящее в состав готовой продукции и *вспомогательное* – не входящее в состав продукта.

Технологическая нормативная документация (ТНД) – документация, которая определяет требования относительно технологических процессов, методов, норм и нормативов, комплекса технологического оснащения и помещений, усло-

вий и порядка проведения технологического процесса, что обеспечивает выпуск лекарственных средств согласно с требованиями АНД и ГФУ.

Технологический процесс – часть производственного процесса, содержащая действия, направленные на получение готового продукта.

Технологическая операция – операция по выполнению определенного вида работ и/или обслуживанию отдельных видов оборудования, которая является частью стадии технологического процесса.

Эффективность фармацевтического препарата – характеристика степени (меры) положительного влияния лекарственных средств на течение болезни.

Фармацевтическая терминология, объединяющая термины целой отрасли, должна включать термины всех направлений лекарствоведения: управления и фармацевтического маркетинга, поиска, изучения и исследования лекарств, их производства и контроля качества и т.д., так как термины этих направлений взаимно проникают друг в друга. Такая взаимосвязь должна наблюдаться с техническими, химическими, медицинскими и другими терминами, которые широко используются при описании технологических процессов, изучении свойств лекарственных препаратов, в принятии законодательных актов и пр.

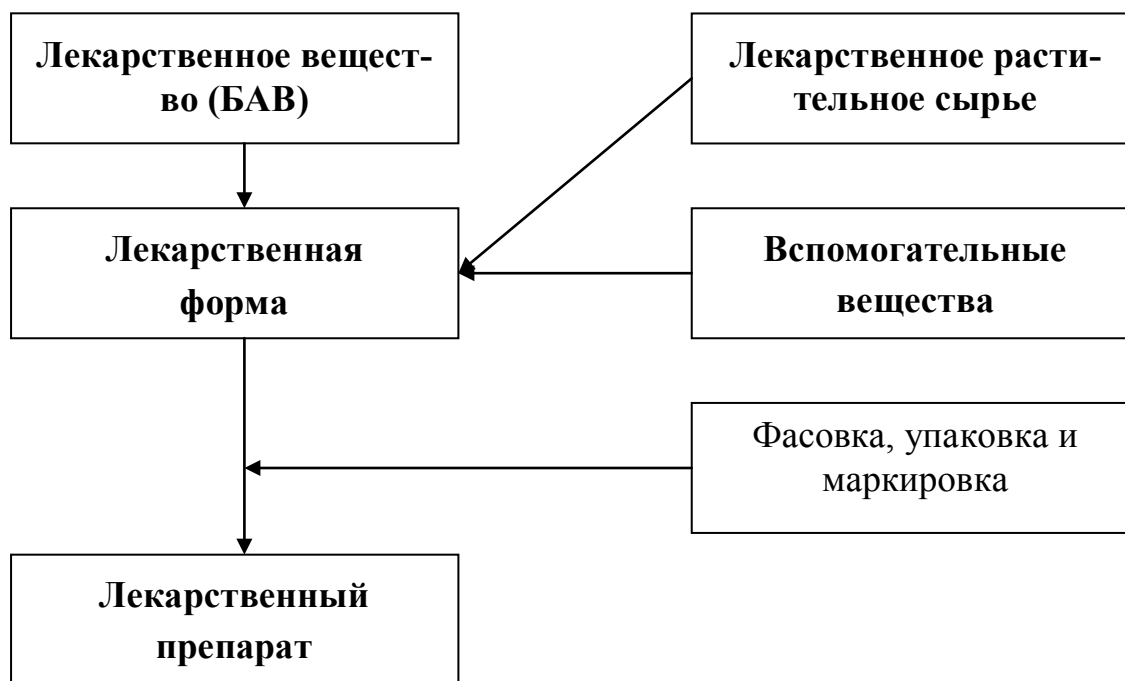


Рис. 1.1 – Взаимосвязь базовых терминов в фармацевтической технологии

1.4. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Лекарственные формы как один из необходимых элементов фармакотерапии прошли сложный и длительный путь развития, при этом одни исчезали или видоизменялись, другие – возникали. Рационально подобранные лекарственные формы позволяют максимально использовать лечебное действие препаратов при минимальных побочных эффектах.

Сравнительно большое количество лекарственных форм, применяемых в фармации, потребовало необходимости их систематизации. Попытки создания рациональной классификации лекарственных форм были предприняты еще Ю.К. Траппом и В.А. Тихомировым. В основу классификации этими авторами были положены два принципа: консистенция лекарственных форм (твердые, мягкие и жидкие) и их назначение (для внутреннего и наружного применения).

Имеются классификации, в основу которых положена технология приготовления лекарственной формы: измельчение, растворение, нагревание, выпаривание, стерилизация и т. д. (учебные пособия Н.А. Обергарда, Г.Я. Когана и ряда зарубежных авторов). Имеются руководства, в которых авторы описывают отдельные лекарственные формы обычно в порядке возрастания трудности их приготовления (руководства С.Г. Ковалева, С. Ф. Шубина и некоторые иностранные руководства).

На сегодняшний день существуют несколько общепринятых классификаций, в основу которых положены различные признаки: агрегатное состояние, путь введения, способ применения, дисперсологическая характеристика и т.д.

Классификация в зависимости от путей введения. Предложена В.А.Тихомировым. Пути введения лекарственных веществ в организм можно разделить на две основные группы: *энтеральные* (через желудочно-кишечный тракт) и *парентеральные* (минуя пищеварительный тракт). С учетом указанных возможных путей введения лекарств в организм в классификации лекарственных форм по этому признаку предусмотрены следующие подразделения:

- *пероральные* (через рот) – растворы, сиропы, суспензии, эмульсии, капли, настои, настойки и экстракты, бальзамы, соки, порошки, таблетки, драже, гранулы, капсулы, желе и др.;
- *сублингвальные* (под язык) и *перлингвальные* (на спинку языка) – порошки, таблетки, драже, капсулы, растворы, леденцы, карамели и др.;

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

- *ректальные* (через прямую кишку) – свечи, мази, капсулы, аэрозоли, пены, растворы, эмульсии, микроклизмы, ректиоли и др.;
- *вагинальные* (во влагалище) – суппозитории, шарики, pessaries, овули, растворы, таблетки, эмульсии, аэрозоли, пены и др.;
- *перкутанные* (на кожу и слизистые) – мази, линименты, гели, кремы, растворы, пластыри, горчичники, пасты, порошки, пенные и пленочные аэрозоли, трансдермальные системы и др.;
- *ингаляционные* (через дыхательные пути) – газы, аэрозоли, дымы курительных сборов, пары;
- *глазные* (на глазное яблоко и/или конъюнктиву) – растворы, капли, примочки, спреи, мази, гели, вставки, офтальмологические инъекции;
- *назальные и ушные* (через нос и в ухо) – растворы, капли, спреи, мази, гели, аэрозоли др.;
- *инъекционные, инфузионные и имплантационные* (под кожу, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, в спинномозговой канал и др.) – стерильные растворы, эмульсии, суспензии, лиофилизированные порошки для растворения, терапевтические системы для имплантации.

Данная классификация имеет значение главным образом для врача. Она также имеет некоторое технологическое значение, т.к. определяет необходимые требования (стерильность, однородность размера частиц и т.д.) выполнение которых должно быть обеспечено технологическим процессом. Однако ее недостатком является то, что разные лекарственные формы, отличающиеся друг от друга по виду и технологии, относятся к единой группе (например, таблетки и экстракты, сиропы и желе – к пероральному применению).

В практической деятельности также распространено деление лекарственных форм на: *общего* (инъекционные, пероральные и др.) и *местного* (накожные, некоторые виды ректального и вагинального применения и др.) действия; для *внутреннего* и *наружного* применения, *дозированные и недозированные, аптечного или заводского* производства. Однако принадлежность лекарственной формы к той или иной группе только по одному классификационному признаку не дает полного представления обо всех ее особенностях или терапевтических возможностях.

Классификация по агрегатному состоянию. По этой классификации,

предложенной академиком Ю.К. Траппом, все лекарственные формы делятся на четыре группы: твердые, жидкие, мягкие (полутвердые) и газообразные.

Твердые лекарственные формы: сборы, брикеты, порошки, таблетки, драже, гранулы, пеллеты, капли, капсулы, микрокапсулы, спансулы, суппозитории, «кондитерские» лекарственные формы (пастилки, леденцы, карамель, плитки, лепешки), жевательные резинки, горчичники, медицинские карандаши, пленки (вставки), пилюли.

Жидкие лекарственные формы: растворы (истинные и коллоидные), суспензии, эмульсии, капли, концентраты, сиропы, настои и отвары, слизи, настойки и экстракты, бальзамы, эликсиры, микстуры, соки, ароматные воды, примочки, кожные клеи, инъекционные и инфузионные растворы и концентраты.

Мягкие лекарственные формы: линименты (оподельдоки), мази, кремы, гели, пасты, пластыри.

Газообразные лекарственные формы: газы, пары, аэрозоли, спреи.

Классификация по агрегатному состоянию наиболее старая. При всем своем несовершенстве она, тем не менее, удобна для первичного разделения материала. Агрегатное состояние частично определяет скорость действия лекарства и, в известной мере, сопряжено с определенными технологическими процессами. Наконец, классификация по агрегатному состоянию удобна в практическом отношении и в сочетании с указанием о назначении лекарства применяется в аптеке. Необходимо также указать, что во всех работах, посвященных анализу рецептуры для первичного разделения статистического материала, всегда используется классификация по агрегатному состоянию. В соответствие с данной классификацией в Украине разработан и утвержден в 2002 году «*Классификатор лекарственных форм*».

Дисперсологическая классификация. Первые варианты дисперсологической классификации лекарственных форм были предложены проф. Н.А. Александровым еще в 20-х годах этого столетия. А.С. Прозоровским (1958) классификация окончательно доработана на основании следующих признаков: наличие или отсутствие связи между частицами дисперсной системы; агрегатное состояние дисперсионной среды; измельченность дисперсной фазы. Все сложные лекарственные формы по своей природе являются разнообразными дисперсными системами. Согласно классификации дисперсных систем различают 3 основные груп-

пы: *свободнодисперсные, стумоиды (пенные структуры) и связно-дисперсные системы.*

В каждой группе выделяются отдельные типы дисперсных систем с учетом агрегатного состояния дисперсной среды, степени измельчения дисперсной фазы и наличия (или отсутствия) связи между ее частицами.

Привлечение дисперсологии дает возможность разобраться в структуре и особенностях каждой лекарственной формы и, следовательно, определить их рациональную технологию. Однако при всей заманчивости дисперсологической классификации ее трудно объединить с практической деятельностью. Лекарства – специфические продукты потребления, за формами которых и их группами веками закреплялись определенные наименования (ставшие понятными широким слоям населения), и вряд ли есть необходимость классифицировать их, используя названия и термины, принятые в дисперсологии.

Необходимо также отметить, что в дисперсологической классификации одна и та же лекарственная форма может быть представлена в разных группах системы. Например, свечи и шарики в зависимости от вида основы и способа получения могут быть отнесены не только к разным группам свободных всесторонне-дисперсных систем, но в отдельных случаях и к связно-дисперсным системам (глицериновые суппозитории на базе твердых мыл). Такое же положение имеет место в линиментах и некоторых других лекарственных формах.

В таблице 1.1 приведена дисперсологическая классификация лекарственных форм в зависимости от их физико-химической структуры.

Таблица 1.1

Дисперсологическая классификация лекарственных форм

Группа дисперсных систем	Подгруппа дисперсных систем	Типовые системы	Лекарственные формы
Свободные все-сторонне – дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды	Грубо- и мелкодисперсные системы	Сборы, порошки
	Системы с жидкой дисперсионной средой	Растворы, золи, суспензии, эмульсии и комбинированные системы	Все жидкие лекарственные формы (включая инъекционные лекарства)
	Системы с пластично- или упруговязкой дисперсионной средой	То же	а) бесформенные системы – мази, пасты б) формированные системы – мазевые и парафиновые карандаши, пластыри, свечи, шарики и палочки, полученные путем выкатывания, а также литые свечи и шарики, полученные на основе желатиновых гелей
	Системы с твердой дисперсионной средой	То же	Карандаши из сплава нитрата серебра с нитратом калия, литые и прессованные свечи и шарики, приготовленные на основе жировых масс и твердых полиэтиленгликолей
	Системы с газообразной средой	Растворы, туманы, дымы	Газовые смеси, ингаляции, курительные дымы
Спумонды	Системы с жидкой дисперсионной средой, низведенной до состояния непрерывной тонкой пленки	Весьма концентрированные суспензии и эмульсии	а) бесформенные спумонды – густые каши б) формированные спумонды – пилюли, болюсы, гранулы, пастилки, палочки, приготовленные из глиняных и углеводных масс
Связно – дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды	Твердые пористые тела, полученные из порошков путем сжатия или частичного склеивания	Таблетки, драже, микродраже, гранулы и др.
	Пропитанные связно – дисперсные системы	Твердые и упругие гели	Опodelьдоки, глицериновые суппозитории, полученные на базе твердых мыл

Развитие биофармацевтических исследований и прогресс в области фармацевтической технологии, особенно во второй половине XX ст., а также требования к повышению эффективности лекарств вносят свои коррективы в распределение

их по классификационным группам. Наиболее приемлемая в настоящее время классификация лекарственных форм должна учитывать 3 основных фактора: физико-химические свойства, особенности методов изготовления и биологическую функцию (назначение) лекарственных форм.

Назначение лекарств имеет важное значение, поскольку выбор наиболее оптимальной формы и использование соответствующего пути введения в организм больного во многом определяют терапевтическую эффективность лечения. Поэтому с медицинской и потребительской точки зрения, распределение лекарственных форм по группам в зависимости от пути введения является предпочтительным.

Проф. Я.И. Хаджай (1989) предложил классификацию, объединяющую **пути введения и принадлежность к классам лекарственных форм**. Классификация представлена в виде двухфакторной таблицы (табл. 1.2), в которой автор определил 5 путей введения лекарственных форм: 1) в желудок (во внутрь); 2) инъекции, вливания (инфузии), имплантации; 3) ингаляции; 4) введение в полости тела, сообщающиеся с внешней средой (полости рта, носа, уха, прямой кишки, уретры и влагалища); 5) нанесение на кожу и слизистые, в том числе в глаз.

В данной таблице также обозначены 6 классов лекарственных форм: 1) порошки и сборы; 2) таблетки, драже, гранулы; 3) капсулы; 4) жидкости; 5) системы с пластичной или твердой дисперсионной средой; 6) макромолекулярные терапевтические системы.

Эта классификация, вследствие применения двух признаков дает лекарственной форме более полную характеристику, однако она не лишена недостатков, так как недостаточно учитывает последние достижения фармации в области создания систем доставки лекарств. Рациональность подхода к классификации лекарственных форм в зависимости от пути введения и терапевтического назначения подтверждается появлением новых лекарственных форм, которые по традиционным принципам трудно отнести к какой-либо определенной группе.

Таблица 1.2

Классификация лекарственных форм

Классы и подклассы	1-я группа (для введения внутрь)	2-я группа (для инъекций, вливаний и имплантаций)	3-я группа (для ингаляций)	4-я группа (для введения в полости тела, соприкасающиеся с внешней средой)	5-я группа (для нанесения на кожу, слизистую глаза и раневые поверхности)
1. Порошки, сборы растительные	Порошки дозированные, недозированные	П. лиофилизированные во флаконах	П. микрокристаллические	П. Микрокристаллические инфуляторы	Присыпки, пудры
2. Таблетки - таблетки, - драже - гранулы	Т. обычные, покрытые, пролонгированные, брикеты, драже, гранулы	Т. для имплантации	Микрогранулы	Т. подъязычные, защечные, вагинальные, для полосканий	Гранулы гидрофильные для ран
3. Капсулы - твердые, мягкие, - микрокапсулы, - липосомы	К. обычные, спансулы, таблетки, взвеси.	Силиконовые микрокапсулы, микросферы, гемосомы	В турбоингаляторах (типа интала)	Подъязычные, ректальные, вагинальные	Для включения в мази
4. Жидкости - растворы - суспензии - эмульсии	Р. истинные и коллоидные, ампулы для питья, фитохимические препараты, лимонады, сиропы	Ампулы, флаконы для инфузии, шприц-тюбики, микросферы, липидные эмульсии,	Аэрозоли (растворы, суспензии, эмульсии), ампулы (амилнитрит, аммиак)	Аэрозоли, капли ушные и др., клизмы, суспензии и эмульсии для введения в полость носа, эмульсии сублингвальные.	Аэрозоли, ампулы (йод), капли, растворы, эмульсии.
5. Системы с пластичной или твердой дисперсионной средой	Кубики, плитки, формы для сосания и жевания	Имплантанты, шовный материал с медикаментом		Суппозитории, шарики, палочки, пленки, диски, турунды, салфетки, губки	Мази, линименты, пасты, пластыри, карандаши, пленки глазные, клеи, салфетки, мазевые повязки.
6. Макромолекулярные терапевтические системы	Система ОРОС, система ОРУВИАЛ, ниосомы	Иммобилизированные ферменты и др; микронасосы.		Система прогестосерд, проктофоам, ректальные и вагинальные терапевтические системы	Система трансдермальная, окусерд, пули гентимипиновые

1.5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ И БИОФАРМАЦИЯ

Развитие промышленного производства с его современным оборудованием и мощной научно-исследовательской базой позволило обнаружить явление терапевтической неэквивалентности лекарств – случаи, когда препараты, полностью соответствующие требованиям нормативно-технологической и аналитической документации, содержащие равные количества одного и того же активного ингредиента в виде тождественных лекарственных форм, различающихся только методами приготовления или видом вспомогательных веществ, оказывали разный терапевтический эффект.

Открытый экспериментально и подтвержденный в условиях клиники феномен терапевтической неэквивалентности лекарств был настолько необычен и неожидан для традиционной фармацевтической концепции, что длительное время не находил достаточно логического объяснения.

Основной недостаток традиционной фармацевтической доктрины заключался в том, что лекарственная форма рассматривалась как простая механическая смесь действующих и вспомогательных веществ, а ее изготовление базировалось на основе учета физических и химических закономерностей. Все это потребовало принципиальной переоценки имевшегося наследия фармации.

Промышленное производство лекарств, получившее новый импульс развития и новые теоретические подходы к лекарственному препарату как продукту сложных технологических процессов, потребовало создания фармацевтической научной базы и биофармацевтической концепции, которая могла бы объяснить влияние технологических процессов на терапевтическую эффективность лекарств и обосновать фармакологическую значимость переменных фармацевтических (технологических) факторов. Влияние различных фармацевтических факторов на биологическую эффективность лекарств стало предметом изучения научного направления, которое американские ученые Леви и Вагнер называли *биофармацией*.

Научное биофармацевтическое направление, базирующееся на экспериментальных исследованиях, в настоящее время сформировалось в современную фармацевтическую теорию, изучающую взаимоотношения лекарства как особой физико-химической системы и макроорганизма (биологической системы) с учетом влияния на биодоступность фармацевтических факторов.

Таким образом, **биофармация** – это наука, изучающая биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости от их физических свойств, лекарственной формы и технологии приготовления.

Биофармация сложилась как самостоятельное направление фармацевтической науки в начале 60-х годов прошлого столетия. Первые работы по биофармации опубликованы проф. П.Л.Сеновым, А.И.Тенцовой, И.С.Ажгихиным. На Украине биофармацевтическими исследованиями занимались проф. Д.П.Сало, Г.С.Башура, И.М.Перцев, Д.И.Дмитриевский, В.И.Чуешов, Н.А.Ляпунов, А.И.Тихонов и др.

Отправным пунктом биофармации является признание биологического значения фармацевтических процессов, протекающих при получении лекарственных препаратов, которые, являясь сложным физико-химическими соединениями способны вступать во взаимодействие с биологическими системами организма. Поэтому *главной задачей биофармации* является как изучение факторов, влияющих на терапевтическую эффективность лекарственных средств, так и создание рациональных терапевтически адекватных препаратов с минимумом побочных эффектов.

Круг интересов биофармации охватывает широкий комплекс взаимосвязанных проблем и содержит различные экспериментальные и клинические направления: изучение роли фармацевтических факторов; исследование биологической доступности препаратов и методов их определения; разработка методов определения лекарственных веществ или их активных метаболитов в биологических жидкостях; изучение химической, биологической и терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов; разработка экспериментально-теоретических основ биофармацевтического скрининга; условий всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения и выделения лекарственных веществ; изучение зависимости величины терапевтического эффекта препарата от содержания действующего вещества в крови и других биологических жидкостях.

Биологическая доступность лекарств. Важным параметром лекарственного препарата является время достижения максимальной концентрации БАВ в биожидкостях организма, поскольку отражает *скорость всасывания вещества и скорость наступления терапевтического действия*. Длительность лечебного эффекта зависит от продолжительности циркуляции биологического агента в крови.

Эффективность лекарственного препарата зависит от того, какая часть введенного БАВ попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует **биологическую доступность** (БД) этого лекарственного вещества. Для изучения биодоступности лекарств на различных этапах их создания, производства и хранения используют различные методы определения процессов высвобождения БАВ из ЛП: с использованием лабораторных методик и приборов (**in vitro**) и с использованием живых организмов (**in vivo**).

Проведение исследований в опытах *in vitro* (метод диффузии в агаровый гель, разведения, диализа через мембрану и др.) диктуется необходимостью знаний степени высвобождения (растворения или диффузии) действующего вещества из лекарственного препарата. На основании получаемых данных можно регулировать или прогнозировать более оптимальный состав лекарства, включая подбор вспомогательных веществ и лекарственную форму. Показатель высвобождения БАВ во многих случаях коррелируют с показателем процесса всасывания, что имеет важное значение в прогнозе биодоступности лекарственных веществ.

Однако в опытах даже с помощью новейших приборов не всегда удается учесть все многообразие процессов, протекающих в сложнейшей биологической лаборатории живого организма, которые могут влиять на процессы биологической доступности веществ. При этом БД чаще всего определяют путем измерений в плазме крови и/или моче концентрации лекарственных веществ, введенных в испытуемой и стандартной (внутривенные инъекции) лекарственной форме. В данном случае речь идет об *абсолютной биодоступности* (АБД).

Не менее важным показателем является также *относительная биодоступность* (ОБД), которая определяет относительную степень всасывания ЛВ из испытуемого препарата и препарата сравнения. ОБД определяется для различных серий ЛП при изменении технологии производства и препаратов, произведенных различными фирмами. Показатель ОБД имеет большое практическое значение, т.к. препараты, содержащие одни и те же вещества, но произведенные различными фармацевтическими фирмами, могут существенно различаться как по терапевтической эффективности, так и по наличию побочных эффектов, что необходимо учитывать в клинической практике. В связи с этим и возникло новое понятие «*биоэквивалентность*». Лекарственные препараты называют биоэквивалентными

в тех случаях, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию БАВ в крови и тканях организма или отличаются в пределах не более 20% (критерии ВОЗ (1996) и ЕС (1992)).

На биодоступность лекарств могут оказывать существенное влияние целый ряд *экзогенных* (магнитное поле, метеорологические условия и др.) и *эндогенных* (возраст, пол человека, биоритмы и индивидуальные особенности организма, состав и температура пищи, употребление алкоголя и др.) факторов.

С точки зрения фармацевтической технологии наиболее важной задачей биофармации является изучения влияния переменных технологических факторов на биодоступность лекарственного препарата. Биологическая активность любого лекарственного вещества обусловлена его химическим строением и физико-химическими свойствами. Но на фармакологический эффект существенное влияние оказывают и свойства, приобретенные в результате направленных технологических действий при изготовлении лекарств.

К переменным фармацевтическим факторам относят «химическую модификацию» лекарственных и вспомогательных веществ, физико-химические свойства и состояние БАВ в лекарственном препарате, природу и количество вспомогательных веществ, вид лекарственной формы и пути ее введения, технологические приемы, используемые в производстве лекарства.

Химическое состояние вещества (простая химическая модификация). Под этим термином понимают использование лекарственных и вспомогательных веществ в виде кислот, оснований, различных солей и других соединений, в которых полностью сохраняется часть молекулы, ответственная за фармакологический эффект. Например, основание новокаина и соль – новокаина гидрохлорид, пенициллины и натриевая соль бензилпенициллина и др.

Проведенные клинические исследования показали, что химическая модификация препарата значительно влияет на кинетику всасывания и высвобождения его из организма. Так, при замене иона водорода в аскорбиновой кислоте на ион натрия препарат, сохраняя основную функцию витамина С, приобретает новые, не характерные для аскорбиновой кислоты свойства – способность изменять электролитический баланс организма, угнетать функцию инсулярного аппарата у больных диабетом. Поэтому недопустимо произвольно заменять какой-либо ион в

молекуле лекарственного вещества, даже если это диктуется технологическими или экономическими соображениями.

В последние годы развивается направление разработки пролекарств. Термин «пролекарство» обозначает химическую модификацию субстанции, которая в организме подвергается воздействию (чаще ферментации) и высвобождается в виде немодифицированной формы. В настоящее время выпускается более 100 наименований препаратов, содержащих антибиотики, стероидные гормоны, ферменты, простагландины в виде пролекарств.

Изучение влияния данного фактора на фармакокинетику в некоторых случаях позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарственного средства, резко повысить стабильность многих БАВ и их препаратов.

Физическое состояние вещества. Под этим термином с биофармацевтической точки зрения понимают: полиморфизм; степень дисперсности (величина частиц); агрегатное состояние; форму кристаллов; растворимость, рН, степень ионизации, электрофизические, оптические, поверхностные свойства; степень чистоты и другие характеристики, которые обуславливают свойства исходных веществ и могут явиться причиной терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов или их побочного действия.

Способность вещества образовывать несколько кристаллических структур, идентичных в химическом отношении, но отличающихся по своим физическим свойствам, называется *полиморфизмом*. Доказано, что характер растворителя, скорость кристаллизации, температура процесса, величина давления и другие переменные факторы влияют на геометрическую форму образующихся кристаллов, так и на их состав. Теоретически доказаны и практикой подтверждены полиморфные превращения для сульфаниламидов, стероидов, барбитуратов и антибиотиков, которые оказывают значительные влияния на биологическую доступность лекарственных веществ.

Полиморфные превращения лекарственных веществ возможны не только при их получении, но и в процессе приготовления лекарственных препаратов. Зависимость явления полиморфизма от многих условий позволяет фармацевтической технологии за счет рационального использования технологических приемов в

сочетании со вспомогательными веществами вызывать направленные изменения процесса превращения полиморфных модификаций в нужном направлении с целью получения веществ с заданными свойствами (с большей растворимостью, активностью, стабильностью и др.).

Физико-химическое состояние лекарственных веществ (агрегатное состояние, наличие кристаллизационной воды) также значительно влияет на биологическую активность.

Многочисленными исследованиями доказано, что *степень дисперсности* лекарственных веществ имеет не только технологическое значение (влияет на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпную массу, однородность смешивания, точность дозирования, полноту извлечения БАВ, растворимость), но и оказывает большое влияние на скорость их всасывания.

Лекарственная форма. В течение длительного времени при создании лекарств, их производстве и назначении главное внимание уделялось не лекарственной форме как структурной единице фармакотерапии, а активной субстанции и ее дозе. Лекарственная форма рассматривалась лишь с точки зрения более или менее удобного местоположения, обеспечивающего его сохранность и доставку к месту всасывания. Только с развитием биофармации лекарственная форма получила подлинно научное определение: *рациональная, с фармакологической точки зрения удобная для применения и хранения форма лекарственного вещества, обеспечивающая его оптимальный терапевтический эффект при минимальном побочном действии.*

Многочисленными исследованиями получены данные, указывающие на зависимость скорости всасывания ингредиентов, входящих в состав лекарства, их концентрации в биожидкостях, характера распределения в тканях и органах и биотрансформации от вида лекарственной формы и пути ее введения.

К пораженному патологическим процессом органу действующий агент доставляется посредством транспортной системы – крови. Чтобы попасть в транспортную систему БАВ должно пройти определенный путь, длина которого зависит от того, каким образом лекарство введено в организм. При внутрисосудистом введении действующее вещество сразу и полностью попадает в кровеносное русло. При других путях введения, прежде чем попасть в кровоток, лекарственные вещества

должны пройти ряд биологических мембран и только частично попадают в системный кровоток.

В соответствии с этим важнейшей задачей при разработке и изготовлении лекарственной формы является обеспечение оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания биологически активного агента. Такое толкование лекарственной формы закрепляет за ней роль реализатора фармакотерапевтического эффекта и не допускает произвольного выбора или замены. С биофармацевтической и клинической точки зрения лекарственные формы, имеющие различные пути введения, имеют разные условия прохождения лекарственной субстанции в организме, что и определяет их неэквивалентную эффективность.

Выбор формы одновременно определяет и способ (путь) введения лекарственного препарата в организм. Каждый способ введения имеет свои преимущества, но не каждый из них эффективен. В силу тех или иных причин иногда даже внутривенное введение препарата не обеспечивает максимальную биодоступность. Наиболее распространенным способом введения лекарств является пероральный. По степени высвобождения и соответственно лучшей биологической доступности все пероральные лекарственные формы можно расположить в такой ряд: растворы – эмульсии – суспензии – порошки – гранулы – капсулы – таблетки.

Вспомогательные вещества. Наиболее значительное влияние на активность лекарства оказывают вспомогательные вещества, их природа и количество. Современная фармация отказалась от прежнего понимания роли вспомогательных веществ как индифферентных формообразователей. Будучи своеобразными носителями действующих веществ, они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы веществ способны вступать в более или менее сложные взаимодействия, как с лекарственными веществами, так и с биосредой организма (межтканевой жидкостью, содержимым желудочно-кишечного тракта, стенками сосудов и т.д.). Кроме того, взаимодействие между БАВ и вспомогательными веществами может происходить также в процессе изготовления и хранения лекарств.

В зависимости от характера взаимодействия между компонентами системы могут изменяться скорость и полнота всасывания действующих веществ, изменяться их свойства с возникновением непредвиденных эффектов и, наконец, возможно

изменение лечебного действия. Образовавшиеся комплексы или другие соединения могут облегчать высвобождение действующего вещества из лекарственной формы, повышать его растворимость и способность всасывания или вызывать ингибирование этих процессов, или мало отражаться на биодоступности веществ. Поэтому недопустимо введение вспомогательных веществ без тщательного изучения возможных видов взаимодействия и влияния на фармакокинетику лекарственных средств.

Технологические процессы. В процессе биофармацевтических исследований было установлено, что одной из причин терапевтической неэквивалентности лекарств является различие в способах их приготовления. Даже самые простые технологические приемы в значительной степени могут влиять на характер действия лекарств, скорость высвобождения действующих веществ, а также на интенсивность и полноту их всасывания.

Например, при изменении температуры масляной дисперсионной среды и водной дисперсной фазы во время их смешивания, можно получать эмульсии и кольд-кремы с различной силой охлаждающего эффекта. А эмульсии для внутреннего применения с некоторыми антисептиками проявляют максимальный эффект, когда эти антисептики вводят в эмульсию не путем растворения в масле (как того требуют общие технологические правила), а в виде тонкой суспензии.

Повысить растворимость в воде труднорастворимого активного агента и ускорить его абсорбцию можно, используя эффект солюбилизации. В присутствии достаточных количеств ПАВ плохо растворимые и даже не растворимые в воде вещества органической природы приобретают способность коллоидно растворяться или солюбилизироваться. Сегодня выпускаются лекарственные препараты, содержащие витамины А, Е, К, стероидные гормоны, антибиотики, сульфаниламиды и т.д., которые обладают более высокими терапевтической активностью и стабильностью.

Для увеличения продолжительности терапевтического действия и времени контакта с тканями при местном применении изменяют вязкость растворителя, добавляя ВМС. Для пролонгирования (продления) действия препарата используют специальные покрытия (оболочки) или специально разработанные лекарственные формы с модифицированным высвобождением биологического агента.

Покрытие оболочками таблеток, драже, отдельных кристаллов или гранул лекарственных веществ позволяет, с одной стороны, избежать раздражающего действия БАВ, с другой – защитить само вещество от деструктивного воздействия биожидкостей организма. Специальный подбор состава оболочки позволяет локализовать место высвобождения лекарственной субстанции и создать более высокую концентрацию вещества в очагах патологического процесса.

При производстве разных видов лекарственных форм применяют самые различные технологические приемы, вспомогательные вещества и аппараты, которые могут существенно влиять на биологическую активность препарата. Немаловажную роль при изготовлении лекарств играют и субъективные факторы, зависящие от квалификации и уровня знаний персонала, его производственного опыта, производственной ситуации, соблюдения производственной дисциплины и т.д. Из приведенного выше следует, что при производстве лекарственных препаратов необходимо подбирать фармацевтические факторы с учетом всестороннего изучения их влияния на биологическую активность действующих веществ.

Таким образом, биофармацевтическое представление о лекарствах затронули все области лекарствоведения, вызвав осознанную необходимость переосмысления фармацевтического наследия, переоценку значения технологических процессов в аспекте их биологической значимости с учетом современных достижений различных областей науки и техники.

1.6. ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Перспективы развития фармацевтической технологии тесно связаны с влиянием научно-технического прогресса. На базе новейших научных открытий создаются принципиально новые, более совершенные и производительные технологические процессы, резко увеличивающие производительность труда и повышающие качество готовой продукции. Выбор технологии оказывает значительное влияние на будущие экономические показатели производства. Современные условия требуют разработки малооперационных, ресурсосберегающих и безотходных процессов, максимальной механизации, автоматизации и компьютеризации.

Для прогнозирования и оптимизации технологических процессов успешно применяется математическое планирование эксперимента, прочно вошедшее в технологическую науку и практику. Этот метод позволяет получать математические модели, связывающие параметр оптимизации с влияющими на него факторами, и дает возможность без длительного процесса выявлять их оптимальные технологические режимы.

Таким образом, технология получила современные методы нахождения оптимальных конечных результатов с наименьшими затратами, что является примером того, как наука превращается в непосредственную производительную силу.

В результате возросшей роли и возможностей технологий необычно сокращаются сроки от возникновения идеи, первых результатов научных исследований до их реализации в промышленном производстве.

Развитие фармацевтической технологии определяется требованиями современной фармакотерапии, настоятельно предлагающей создание таких лекарственных препаратов, которые были бы максимально эффективны с лечебной точки зрения при содержании минимума лекарственной субстанции и не обладали побочным действием. В основе решения задач лежат положения и принципы биофармации, базирующиеся на оптимальном подборе состава и вида лекарственной формы, а также использование оптимальных технологических процессов. Этим объясняется широкое распространение и углубление биофармацевтических исследований во многих странах.

Однако изучение биофармацевтических аспектов получения и назначения лекарственных препаратов, изучение “судьбы” лекарственных средств в организме – это лишь первый шаг выше сформулированной задачи. Дальнейшие усилия должны быть направлены на реализацию полученных сведений в процессе производства и применения фармацевтических препаратов с целью ликвидации их недостатков: короткий срок действия; неравномерное поступление лекарственных веществ в патологический очаг; отсутствие избирательного действия; недостаточная стабильность и др.

Здесь же уместно отметить необходимость изучения и использования в фармацевтической технологии последних достижений коллоидной химии и химической технологии: новые способы диспергирования, успехи физико-химической

механики, коллоидной химии и химии полимеров, применение нестехиометрических соединений, микрокапсулирование, новые способы сушки, экстракции и многое другое.

К первоочередным проблемам фармацевтической технологии следует отнести повышение растворимости труднорастворимых веществ в воде и липидах; увеличение стабильности гомогенных и гетерогенных лекарственных систем; продление времени действия лекарственных препаратов; создание лекарств направленного действия с заданными фармакокинетическими свойствами.

Глубокие и разносторонние исследования биофармацевтических аспектов лекарств, а также современное развитие фармацевтической технологии обусловило смену поколений лекарственных препаратов и создание в последние десятилетия принципиально новых лекарственных средств. Г.В.Оболенцева, Л.А.Чайка, Е.А.Васильченко (1996) выделяют 4 поколения лекарственных форм:

1. Первое поколение лекарств – *Традиционные лекарственные формы* – это таблетки, капсулы, мази, суппозитории, инъекционные растворы и др., у которых низкая биодоступность и высокая частота применения.

Характерным недостатком препаратов первого поколения, является короткая биофармацевтическая фаза лечебного эффекта, неудовлетворительная биодоступность и частота приемов. Многократное их введение приводит к тому, что на временной кривой концентрации действующего начала появляются «пики» и «впадины», что отнюдь не безразлично для организма. Поэтому важно, чтобы концентрация лекарственных веществ находилась достаточно длительно в пределах идеального «терапевтического коридора». Поддержание концентрации биологически активных компонентов в организме на определенном постоянном уровне имеет важное значение для лечения таких заболеваний, как, например, диабет, стенокардия, гормональные нарушения.

Эти причины послужили толчком для разработки лекарственных препаратов второго поколения с пролонгируемым высвобождением, которые обеспечивают быстрое достижение и длительное удержание на постоянном уровне терапевтической концентрации лекарственных веществ.

2. Второе поколение лекарств – *Пролонгированные лекарственные формы* – это медленно растворяющиеся таблетки, инъекционные растворы с комплек-

сообразователем, масляные растворы и др. Они медленно высвобождают действующих веществ и, следовательно, оказывают терапевтический эффект более длительно или создают депо препарата в организме.

Роль традиционных лекарственных форм и даже препаратов продленного действия сводится к передаче какого-то количества лекарственного вещества в организм, при этом его концентрация в кровотоке, как правило, не регулируется, а количество, достигающее органа-мишени, может составлять лишь незначительную часть принятой дозы в результате попадания в другие органы, связывания белками, экскреции, метаболизма и нестабильности препарата.

Общеизвестно, что оптимальные дозировки лекарственных препаратов для каждого пациента зависят от внешних факторов (стресс, климатические колебания и др.) и от внутреннего состояния организма, возраста, чувствительности к лекарствам и т.п. И если в традиционных формах с «усредненной» дозой, ориентированной на «среднего» больного, перечисленные факторы учесть невозможно, то в терапевтических лекарственных системах (ТС) все эти возможности можно учесть и создать либо продолжительные, либо колеблющиеся режимы дозирования и распределения лекарственных веществ.

3. Третье поколение лекарств – *Лекарственные формы (терапевтические системы доставки) с контролируемым (программируемым) высвобождением действующих веществ.* Такие формы нужны для лекарств, которые применяются длительно (недели, месяцы, годы), что особенно важно для лечения хронических заболеваний.

Терапевтические системы доставки лекарственных средств в организм обеспечивают точность дозирования, безопасность, широкий спектр действия и удобство для пациента. В них не просто регулируется высвобождение действующих веществ, но и может осуществляться программированное его распределение в соответствии с уровнем содержания лекарственного препарата в плазме и учетом биоритмов организма на основании данных хронофармакологии и хронобиофармации. Большое преимущество лекарственных систем состоит в том, что их однократное введение обеспечивает продолжительное действие препарата (от нескольких суток до нескольких лет).

4. Четвертое поколение лекарств – Лекарственные формы (системы направленной доставки) для направленного транспорта и доставки лекарственных веществ в мишени (органы, ткани, клетки, отдельные структуры клетки).

Еще большие перспективы в области лекарственной терапии связывают с направленной доставкой лекарственных веществ к заданному органу-мишени. Направленная доставка позволяет значительно снизить токсичность действующих веществ и экономно их расходовать, т. к. по имеющимся данным около 90% применяемых в настоящее время фармацевтических препаратов не достигает цели. С помощью специальных систем доставки лекарственных веществ может быть доставлено в органы (легкие, печень, сердце), ткани и специфические клетки органа (гепатоциты, эндотелиальные клетки), а также в отдельные структуры самой клетки (лизосомы, цитоплазму и др.).

В настоящее время, а особенно в будущем, создание новых фармацевтических препаратов выходит далеко за пределы фармации, так как разработка механических и электронно-механических экстракорпоральных и имплантируемых устройств для регулируемого и направленного высвобождения лекарственных веществ требует привлечения специалистов и предприятий электронной промышленности; а исследования по липосомальным формам – участия специалистов в области клеточной биологии, биофизики и биотехнологии.

Сегодня на передний край научно-технического прогресса стремительно выдвигается **биотехнология**. С точки зрения фармацевтической технологии – это наука, использующая живые системы и биологические процессы для производства лекарственных средств. Этому, с одной стороны, способствует бурное развитие современной молекулярной биологии и генетики, опирающихся на достижения химии и физики, а другой стороны – острая потребность в новых технологиях, способных улучшить состояние здравоохранения и охрану окружающей среды, а главное – ликвидировать нехватку лекарственных препаратов, которые невозможно получить другими способами.

Понятие «биотехнология» собирательное и охватывает такие направления, как ферментационная технология, применение биофакторов с использованием иммобилизованных микроорганизмов или энзимов, генная инженерия, иммунная

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

и белковая технологии, технология с использованием клеточных культур животного и растительного происхождения.

Одной из первоочередных задач биотехнологии является создание и освоение производства лекарственных препаратов таких как: интерфероны, инсулины, гормоны, антибиотики, вакцины, моноклональные антитела и т.д., позволяющие осуществлять раннюю диагностику и лечение сердечно-сосудистых, злокачественных, наследственных, инфекционных заболеваний.

Отмечая несомненные успехи разработок в области фармации и медицины, нельзя не упомянуть об успехах биотехнологии в пищевой промышленности, где ее интересы тесно переплетены с медициной и связаны с поиском низкокалорийных, не опасных для больных диабетом заменителей сахара, перспективных корригентов, использованием «микробной пищи».

Совершенно очевидно, что решение этих и других вопросов, стоящих перед фармацевтической технологией, потребует разработки новых способов производства и анализа лекарственных препаратов, использование новых критериев оценки их эффективности, а также изучение возможностей внедрения полученных результатов в практическую фармацию и медицину.

1.7. ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

В соответствии с государственным законодательством производством лекарств могут заниматься физические и юридические лица, имеющие специальное разрешение (лицензию), при наличии соответствующей материально-технической базы, квалифицированного персонала, а также условий, обеспечивающих контроль качества промежуточной и готовой продукции.

Производство лекарственных препаратов подразделяют на: *мелкосерийное* – в условиях больничных и межбольничных аптек, малых предприятий и *крупносерийное (промышленное)*, осуществляемое фармацевтическими кампаниями, заводами, фирмами, фабриками различных форм собственности.

Мелкосерийное производство, характеризуется тем, что выпуск одноименной продукции систематически повторяется (через месяц, квартал). Все работы ведутся

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

по разработанному плану в специальных помещениях, где оборудование имеет групповое расположение. Для мелкосерийного производства лекарственных препаратов характерно большое разнообразие номенклатуры производимой продукции, многокомпонентность составов, широкое использование аптечных заготовок, номенклатура которой базируется на изучении часто повторяющихся прописей. Готовая продукция имеет ограниченный срок хранения.

Крупносерийное производство отличается тем, что одноименная продукция выпускается постоянно чередующимися партиями или идет непрерывно и носит постоянный характер. Производственный процесс рассчитывается с большой точностью, а изготавливаемая продукция движется непрерывно и последовательно через равные промежутки времени, от одного рабочего места к другому. Готовая продукция выходит непрерывно и ритмично.

Крупносерийное производство лекарств характеризуется высокой механизацией технологических процессов, оснащенностью современным оборудованием, узкой специализацией производства и ограниченной номенклатурой лекарственных препаратов, имеющих длительный срок хранения.

Одной из особенностей промышленного производства лекарств является его профилизация в рамках отрасли, т.е. создание специализированных предприятий. Такая специализация позволяет предприятию сконцентрировать внимание на разработке и внедрении в производство прогрессивных технологий и современного комплекса оборудования, также совершенствовать качество выпускаемой продукции.

Для обеспечения бесперебойного выпуска фармацевтической продукции необходимы следующие условия:

1. Высокий спрос на данную продукцию, что обеспечивает рентабельность производства.
2. Стандартизация исходного сырья и конечного продукта для выпуска одинаковой по качеству продукции в соответствии с требованиями нормативной документации.
3. Стабильность исходных веществ, полупродуктов и конечной продукции, что обеспечивает их хранение в течение определенного времени, необходимого для участия в технологическом процессе или для доставки потребителю.

4. Создание запасов или ритмическое производство лекарств для бесперебойного удовлетворения спроса на фармацевтическом рынке.

При организации производства любого лекарства преследуется цель получения продукта высокого качества и обеспечения рентабельности его производства. Поскольку производство лекарственных средств связано с большим разнообразием технологических операций, на фармацевтических предприятиях широко применяется принцип разделения труда.

Предприятия химико-фармацевтической промышленности построены по цеховому принципу. Цех – основное производственное подразделение, предназначенное для выполнения однотипных процессов или выпуска однотипной продукции (таблеточный, аэрозольный, ампульный и др.). Каждый цех, в свою очередь, имеет несколько отделений или производственных участков. Например, таблеточный цех может иметь участки: смешения ингредиентов, сушки порошков или гранулята, прессования и др. Каждый участок состоит из производственных помещений, технологически связанных между собой.

В зависимости от характера выполняемой работы цеха подразделяются на: ***основные, вспомогательные и подсобные.***

– В *основных цехах* занимаются изготовлением основной продукции предприятия (таблеточный, фитохимический, мазевой и др.).

– *Вспомогательные цеха* обслуживают основные и таким образом также участвуют в производственной программе предприятия (ремонтные мастерские, паросиловой цех, отделение подготовки воды, лаборатории и др.).

– *Подсобные цеха* предприятия не имеют прямой связи с основным производством, но их продукцию полностью или частично используют основные цеха (стеклодувный, картонажно-типографический цех).

При планировании отделений цеха и расположения различных машин и аппаратов необходимо учитывать последовательность технологических операций и производственных потоков. Правильное расположение оборудования в цехах при соблюдении требований охраны труда и удобства его обслуживания служит важной составляющей организации труда и решающим условием высокопроизводительной работы цеха. На сегодня известны 3 основных типа расположения машин и аппаратов в цехе:

– **цеховое расположение оборудования**, при котором все однотипное оборудование размещается в одном цехе. Например, все дробильные машины располагаются в дробильном цехе, фасовочные машины – в фасовочном и т.д. Такое расположение аппаратуры особенно неудобно при перевозке полупродуктов из одного цеха в другой. Это затягивает производственный цикл, что значительно увеличивает риск контаминации и ведет к удорожанию стоимости готового продукта.

– **расположение по ходу технологического процесса**. Расположение машин и аппаратов по ходу технологического процесса является наиболее выгодным и удобным. При этом путь движения продукции приобретает организованную форму, продукция получается стандартной, качественной и в короткие сроки. Расстояние между отдельными аппаратами должно быть таким, чтобы работа одного не мешала другому.

– **смешанное расположение**. В производстве химико-фармацевтической продукции смешанный тип расположения машин и аппаратов встречается достаточно часто. При таком расположении возможно объединение оборудования, выполняющего ряд последовательных операций, в отдельных производственных помещениях, соответствующих ходу технологического процесса.

Машины и аппараты необходимо располагать таким образом, чтобы при минимальных затратах выпуск готовых лекарственных средств был максимальным и в короткие сроки. Для этого необходимо соблюдение следующих принципов:

- *поточность* – движение сырья, полупродуктов, готовых препаратов должно проходить по наиболее краткому пути и в одном направлении (отсутствие встречных потоков);
- *согласованность* – один производственный поток не должен мешать другому;
- *безопасность и безаварийность работы* – соблюдение правил техники безопасности, охраны труда и окружающей среды;
- *оптимальная загрузка* оборудования и полное использование сырья и образующихся отходов производства;
- *исключение или сведение к минимуму контактов персонала с исходным сырьем, полупродуктами в процессе обслуживания оборудования;*

– *автоматизация* технологического процесса и максимальная механизация вспомогательных работ.

В последние годы широкой популярностью пользуются полифункциональные аппараты, позволяющие в одном комплексе технологического оборудования выполнять несколько последовательных производственных операций с автоматической передачей полупродукта по потоку. Например, поточная линия в ампульном цехе осуществляет мойку и стерилизацию ампул, наполнение их раствором, запайку и контроль качества запайки ампул, контроль чистоты раствора в ампулах и т.д.

Наивысшей формой организации крупносерийного производства является использование автоматических поточных линий или создание полностью автоматизированных производственных модулей оборудования, где присутствие персонала минимальное. Учитывая специфику фармацевтического производства, при котором главным источником контаминации, как правило, является персонал, такой принцип организации является наиболее оптимальным. Но в виду сложности такого оборудования необходима высокая квалификация и практический опыт обслуживающего персонала.

Работа фармацевтических предприятий характеризуется строгой регламентацией и планированием производства. Это требует специфика производства, в процессе которого перерабатывается значительное количество дорогостоящего и разнообразного сырья, где любая ошибка в технологии может привести к значительному ущербу или браку продукции. Во избежание случайностей и для обеспечения качества готовой продукции производственный процесс должен проводиться в определенных стандартных условиях, предусмотренных производственной нормативной документацией.

Осуществлять производственный процесс и контроль за ним должен только квалифицированный персонал.

На всех стадиях технологического процесса сырье и другая продукция должны быть защищены от микробной и другой контаминации, необходимо предпринимать меры по предотвращению образования пыли, особенно ядовитых, сильнодействующих, сенсibiliзирующих веществ.

Особые требования предъявляются к технологическим процессам, чистоте воздушной среды рабочей зоны, производственным помещениям, оборудованию,

персоналу и т.д. Любые отклонения от регламентированных норм технологического процесса, состояния окружающей среды или других показателей должны быть запротоколированы и установлены причины этих отклонений. Предельно допустимые и критические значения параметров технологического процесса должны пройти валидацию, как важнейшую часть надлежащей производственной практики (НПП).

1.8. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Общеизвестно, что производство лекарственных средств является одной из самых ответственных отраслей промышленности, так как ошибки, допущенные при нарушении рецептуры или технологии фармацевтического производства, могут повлечь за собой нанесение непоправимого вреда здоровью человека, вплоть до его смерти. Поэтому в фармацевтической отрасли применяются очень жесткие требования к качеству выпускаемой продукции и к контролю за процессом ее производства. Однако проконтролировать каждую единицу лекарственного средства практически невозможно, поэтому для фармацевтического производства во многих странах введены правила *надлежащей производственной практики (GMP – Good manufacturing practice)*, соблюдение которых позволяет гарантировать, что все изготовленные лекарственные препараты соответствуют требованиям спецификаций качества и нормативно-аналитической документации, а их применение является эффективным и безопасным.

Впервые официальные требования к промышленному производству лекарств появились в США в 1963 году. В 1967 г. был подготовлен проект рекомендаций ВОЗ в этой области. Он несколько раз пересматривался и в настоящее время действующими считаются правила GMP WHO (ВОЗ), изданные в 1992 г. (переизданы в 1993 и 1995 гг.) и в последствии дополнены несколькими руководствами, касающимися производства биологических лекарственных средств, получаемых способами генной инженерии, валидации технологических процессов и др.

Кроме того, за эти годы были разработаны правила GMP ЕС (Европейского союза), Конвенции по фармацевтическим инспекциям (*Pharmaceutical Inspection*

Convention, PIC), GMP Великобритании («Оранжевое руководство»), FDA США, и национальные правила производства практически всех стран, выпускающих лекарственные препараты. Несмотря на общие принципы и правила, заложенные в разных руководствах по GMP, они имеют свои особенности и каждое из них обязательно для определенного рынка.

Для стран СНГ наибольший интерес представляют правила GMP ЕС, PIC – PIC/S, ВОЗ, внедрение которых связано с возможностью выхода на рынки ЕС и стран, вступивших в Систему сертификации качества лекарственных средств для международной торговли, разработанную ВОЗ. Именно эти руководства по GMP стали ориентирами для развития медицинской промышленности стран СНГ.

В 1991 г. Комиссией ЕС были приняты две директивы, излагающие принципы и руководящие указания касательно надлежащего производства лекарственных препаратов, предназначенных для применения в медицине у людей (директива 91/356/ЕЕС) и в ветеринарии (директива 91/412/ЕЕС). В них надлежащая производственная практика была ратифицирована как неотъемлемая часть национальных систем обеспечения качества лекарственных препаратов в странах – членах ЕС. Принятые директивы и руководство по GMP ЕС установили основные принципы НПП и изложили требования к:

1. Управлению качеством.
2. Персоналу.
3. Помещениям и оборудованию.
4. Документации.
5. Производству.
6. Контролю качества.
7. Работам по контракту.
8. Рекламациям и отзыву продукции.
9. Самоинспекции.

Руководство по GMP разделено на 9 соответствующих глав и 14 приложений, которые включают специальные правила для отдельных производственных процессов и видов деятельности, специфических лекарственных препаратов и некоторых лекарственных форм.

В *главе 1* «Управление качеством» изложена фундаментальная концепция системы обеспечения качества при производстве лекарственных средств. В последующих разделах принципы и правила, приведенные в этой главе, описаны более детально, чтобы их можно было адекватно трактовать, а также успешно применять при разработке и внедрении на предприятиях–производителях систем качества.

Основной принцип в отношении персонала в *главе 2* гласит, что поскольку система качества и производство зависят от людей, то штат должен быть укомплектован достаточным количеством квалифицированного персонала, который способен на должном уровне решать все задачи, находящиеся в сфере ответственности предприятия. Каждый сотрудник должен четко знать свои полномочия и обязанности, а также ясно понимать индивидуальную ответственность, изложенную в должностных инструкциях. Каждый сотрудник должен знать и строго придерживаться правил GMP при выполнении своих должностных обязанностей. Все сотрудники при вступлении в должность обязаны пройти подробный инструктаж о принципах и правилах GMP, включая правила личной гигиены; затем в ходе своей деятельности они должны регулярно повышать квалификацию и проходить соответствующее их профессии всестороннее обучение.

В *главе 3* следующий принцип касается помещений и оборудования, которые необходимо проектировать, располагать, конструировать, оснащать, приспособлять, а также содержать и обслуживать таким образом, чтобы они соответствовали своему назначению и были пригодны для предусмотренных работ. Их размер, конструкция и расположение должны сводить к минимуму риск ошибок при производстве и обеспечивать возможность проведения эффективной уборки и эксплуатации с целью исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи, а также всех других факторов, которые могут отрицательно повлиять на качество продукции. Если использование помещений и оборудования при производстве угрожает качеству продукции, то требуется их реконструкция и модификация.

Следующий принцип в *главе 4* касается качественной документации, которая является важной частью системы обеспечения качества. Она должна регламентировать все аспекты производства и контроля качества лекарственных препаратов.

Следующий принцип в *главе 5* гласит, что производство лекарственных средств должно осуществляться по технологическим регламентам с учетом прин-

ципов и правил НПП, что необходимо для получения готовой продукции требуемого качества в соответствии с регистрационной и лицензионной документацией. Необходимыми условиями производства являются производственный контроль и валидация.

В *главе 6* изложен следующий принцип GMP, относящийся к контролю качества. Контроль качества включает работы, связанные с отбором проб, нормативной документацией (спецификациями) и испытаниями; а также с методиками организации этих работ, их документированием и выдачей в установленном порядке разрешений, которые гарантируют, что все необходимые соответствующие испытания действительно проведены. Исходное сырье, материалы, полупродукты и промежуточная продукция не разрешаются для использования, а готовая продукция не допускается к реализации до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным. Основным требованием к контролю качества является его независимость от производства.

Глава 7 посвящена работам, выполняемым по контракту. Основной принцип гласит, что при анализе контракта все условия производства и/или испытаний должны быть четко и всесторонне определены, согласованы и проконтролированы во избежание недоразумений и несоответствий, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции, выполняемых работ или испытаний. Требуется наличие письменного контракта (договора), который заключается в установленном порядке между двумя юридическими лицами, именуемыми соответственно Заказчиком и Исполнителем. Договор должен иметь юридическую силу и в нем следует однозначно определять права и обязанности каждой из сторон. В контракте необходимо четко определить порядок выдачи уполномоченным лицом разрешения на реализацию каждой серии продукции или сертификата качества.

Правила GMP разграничивают ответственность между Исполнителем и Заказчиком перед уполномоченными государственными органами, осуществляющими регистрацию и лицензирование, но они не касаются обоюдной ответственности Заказчика и Исполнителя за качество продукции (услуг) перед потребителем, которую они несут в соответствии с законодательством Украины.

Следующий принцип в *главе 8* гласит, что все рекламации и другая информация относительно несоответствия качества потенциально бракованной продук-

ции должны тщательно проверяться в соответствии со стандартной рабочей методикой. На предприятии-производителе должна быть организована система, позволяющая, при необходимости, быстро и эффективно отзываться реализованную продукцию, у которой установлены или предполагаются дефекты качества.

И, наконец, последний незыблемый принцип – на предприятии должна осуществляться самоинспекция и аудит качества, назначение которых состоит во всестороннем надзоре за выполнением правил GMP, и при необходимости, в выработке рекомендаций по проведению предупреждающих и корректирующих действий.

В отдельности каждое правило GMP звучит легко и просто, но выполнить их надо все в комплексе, построив единую систему качества. Именно поэтому не удалось внедрение положений РД 64-125-91, который не содержал ряда разделов и правил GMP, и соответственно предполагал внедрение на предприятиях не современных систем качества, а отдельных элементов GMP.

Вторая особенность состоит в том, что правила GMP выдвигают требования, но не указывают конкретного технического решения. Ярким примером являются требования к помещениям и оборудованию. Например, «помещения должны быть расположены таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации», или «оборудование должно соответствовать своему назначению и предусмотренному технологическому процессу». Техническое решение остается за предприятием, т.е. руководству и всему коллективу предприятия надо не покорно выполнять «волю стандарта», а проявлять творческий подход, поскольку в стандартах GMP регламентировано «что» требуется, но не указано «как» это должно быть осуществлено. Выбор методов реализации предоставлен предприятию, и часто эти методы и технические решения становятся очень сложными и дорогостоящими. Сложность усугубляется еще и тем, что эти мероприятия не должны противоречить законодательству Украины, а также целому ряду правовых нормативных актов.

В Украине правила надлежащей производственной практики впервые были разработаны в 1991 г. («Правила организации производства и контроля качества ЛС» РД 64-125-91) с учетом действующих в то время международных правил и утвержденных документов. В связи с появлением дополнений к GMP и ряда документов Международной организации по стандартизации (ISO) серии 9000, впервые включивших такие положения, как «управление качеством», «валидация»

и др. в Украине была разработана новая редакция отечественных правил GMP – ГНД 01.001.98 «Належна виробнича практика GMP». Отраслевой стандарт представляет собой свод правил и требований по организации производства и контроля качества ЛС медицинского назначения. **Видео**

Начиная с 1997 г. проектирование и строительство новых, расширение действующих предприятий и производственных объектов, реконструкция и техническое переоснащение фармацевтических предприятий должно осуществляться только в соответствии с правилами GMP. Переход на производство лекарственных средств в соответствии с принципами и правилами GMP в Украине осуществляется поэтапно по графикам, которые индивидуальны для каждого отечественного предприятия.

В настоящее время введено в действие Руководство СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика».

Таким образом, одним из путей стратегического развития фармацевтических предприятий Украины является переход от контроля качества готовой продукции к системе обеспечения качества. Внедрение правил надлежащей производственной практики в фармацевтическое производство это сложная и много затратная задача, которая зачастую требует проведения полной реконструкции предприятия от создания чистых помещений, модернизации или замены оборудования, специального обучения персонала, переоформления производственной документации до организации новой системы качества и контроля производства.

Решение поставленных задач возможно лишь при условии высокого уровня научных исследований, подготовки квалифицированных кадров, высокой профессиональной компетентности и тесной интеграции науки и фармацевтического производства.

1.9. НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Нормативная документация (НД) составляет неотъемлемую часть обеспечения качества и важна для работы каждого фармацевтического предприятия. Особенно это касается предприятий, работа которых максимально приближена к тре-

бованиям GMP. Руководства по GMP ЕС, ВОЗ и другие международные и национальные Руководства и Инструкции по GMP подчёркивают требование наличия полного комплекта документации.

Структуру документации фармацевтического предприятия можно представить в виде схемы, в которой все документы разделены на: **внешние** (общие для всех предприятий) и **внутренние**.



Внутренние документы предприятия могут отличаться в зависимости от пути деятельности фармацевтического предприятия. На сегодняшний день существует два пути деятельности:

- производственная деятельность предприятия проводится на производственных участках, не сертифицированных по требованиям GMP – надлежащей производственной практике.

- и производства, сертифицированные по требованиям GMP.

В связи с этим, формы и требования к нормативной документации имеют свои особенности. Данное различие технологических документов регламентируется для производств, не сертифицированных по GMP – отраслевым нормативным документом **ГНД 09-001-98** «Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження», в котором требования не в полной мере соответствуют требованиям GMP и другим международным нормам. Поэтому для гармонизации производственной технологической документации и возможности выхода отечественных препаратов на Европейский фармацевтический рынок, в 2003 году было разработано **Руководство 42-01-2003**.

В Руководстве учтена практика зарубежных производителей ЛС по разработке и оформлению нормативной документации, имеющей отношение к технологическому процессу, по составлению протоколов производства и упаковки серий, а также соответствующих разделов регистрационного досье. Положения Руководства носят рекомендательный характер.

Каждое предприятие создает систему документации с учетом государственных и отраслевых нормативных документов, основываясь на своем опыте, потребностях и специфике деятельности. Это позволит правильно определить и классифицировать все используемые документы в рамках системы документации, четко разграничить пределы общеадминистративной и производственно-технологической документации. Принятую на предприятии систему целесообразно описать в стандарте предприятия (СТП).

На каждом предприятии необходимо иметь полный комплект документации, который состоит из нормативных документов, аналитических и производственных технологических нормативных документов.

Всю нормативную документацию, имеющую отношение к технологическому процессу, называют производственной технологической документацией, регламентирующей требования к технологическому процессу, том числе к вспомогательным работам и производственному контролю. Она включает производственную рецептуру и технологические инструкции (допускается их объединять их в один документ – технологический регламент), инструкции по упаковке и соответствующие

методики (стандартные рабочие методики). Также различают регистрационную технологическую документацию, являющуюся частью регистрационного досье, и соответствующие документы системы качества.

Основным производственным технологическим документом, регламентирующим серийное производство ЛС, *согласно ГНД 09-001-98* является регламент. Различают технологический (ТР) и технический (ТхР) регламенты.

Технологический регламент – нормативный документ, в котором изложены технологические методы, технические средства, нормы и нормативы изготовления ЛС (продукции). ТР является документом, который дает право на изготовление ЛС, получения разрешения на медицинское применение, утверждения комплекса АНД и регистрацию препарата. Действие ТР распространяется на производстве конкретного ЛС при условии наличия ТхР.

Технологический регламент должен состоять из следующих разделов:

1. Характеристика готовой продукции (ГП)
2. Схемы производства и технологический процесс:

- Схемы производства;
- Характеристика сырья, материалов и полуфабрикатов;
- Описание стадий технологического процесса;
- Материальный баланс

3. Контроль производства

4. Приложения (перечень технологических инструкций; перечень форм протоколов изготовления).

Технический регламент – нормативный документ, в котором для конкретного комплекса технологического оборудования изложены условия, обеспечивающие выпуск полупродуктов и ЛС определенной ЛФ и заданного качества в условиях эффективной и безопасной эксплуатации оборудования и требований к охране окружающей среды. Действие ТхР распространяется на подготовку производственных помещений и персонала к работе; создание необходимых санитарно-гигиенических условий производства; выполнение мероприятий, связанных с охраной труда, техникой безопасности, пожарной безопасностью, охраной окружающей среды, квалифицированную и эффективную эксплуатацию оборудования, что гарантирует получение ЛС соответствующих требованиям АНД.

Технический регламент должен состоять из таких разделов:

1. Общая характеристика производства
2. Аппаратурная схема, спецификация оборудования и КИП
3. Эксплуатация технологического оборудования и КИП
4. Общая схема системы контроля качества
5. Безопасная эксплуатация производства и охрана окружающей среды
6. Общий перечень производственных инструкций
7. Информационные материалы (приложения о техническом состоянии производства; информационные приложения о лекарственных средствах; протоколы валидации производства).

Производственная технологическая документация для производств, сертифицированных по GMP, *согласно Руководству 42-01-2003* включает следующие виды документации:

1. Спецификации – внутренний нормативный документ, указывающий все критерии объекта, по которым контролируется его качество. Различают:

- Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы;
- Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию;
- Спецификации на готовую продукцию.

2. Методики (Стандартные рабочие методики (СРМ), стандартные операционные процедуры (СОП)) – детальные письменные инструкции, точно и подробно указывающие как выполнять какую-либо технологическую операцию.

3. Протоколы производства – документ, подтверждающий историю каждой серии продукции, включая ее количество, качество, распространение и другие обстоятельства, касающиеся качества готовой продукции.

4. Технологическая рецептура, которая должна включать:

- Наименование продукции, ее код;
- Описание ЛФ, действие препарата, объем серии;
- Перечень исходного сырья, его количество, код, и вещества, которые могут исчезнуть в ходе технологического процесса;
- Данные об ожидаемом выходе ГП и промежуточной продукции.

5. Технологические инструкции включают:

- Данные о месте проведения процесса и основного оборудования;

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

- Методики или ссылки на методики, используемые для подготовки оборудования;
- Инструкции, описывающие каждое действие (порядок загрузки сырья, время смешивания, температурный режим и т.д.);
- Инструкции по любому контролю качества в процессе производства с указанием предельного значений;
- Инструкции по хранению нерасфасованной продукции, тары, маркировки;
- Инструкции по соблюдению особых мер предосторожности.
- Инструкции по упаковке ГП.

Инструкции по упаковке серии дополнительно должны содержать:

- Перечень всех упаковочных материалов
- Образцы печатного упаковочного материала с маркировкой
- Сведения об упаковочном оборудовании

Эти виды документации должны составлять единый документ и при необходимости приводят схему технологического процесса, также указывают постадийный материальный баланс и мероприятия по охране труда и ТБ.

6. Протоколы производства серии и упаковки должны содержать:

- Наименование продукции
- Даты, время начала и завершения производства ГП
- ФИО лиц, ответственных за каждую стадию
- ФИО операторов
- Номер серии или сертификата качества исходного сырья
- Сведения о любом происшествии, оборудовании и т.д.
- Протоколы контроля качества в процессе производства и ФИО, результа-

ты анализа

- Выход продукции на стадиях производства
- Сведения об отклонениях технологии.

Протоколы упаковки серии дополнительно должны содержать:

- Образцы печатного упаковочного материала с маркировкой
- Сведения об упаковочном оборудовании

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

- Сведения о полученных и сданных на склад, уничтоженных или возвращенных на склад материалах и продукции.

Как правило, производственные рецептуры, технологические инструкции, инструкции по упаковке составляют на бланках и копируют для производства каждой серии. Внесение информации в эти документы допускается любым способом без потери данных.

7. Протоколы производства серии и протоколы упаковки включают в *досье производственной серии*, которое должно содержать:

- Разрешение на передачу серии ГП на склад для реализации
- Сертификат качества на серию препарата Госинспекции по качеству
- Сертификат качества на данную серию препарата
- Маршрутные карты (протоколы производства, операционные листы) по стадиям технологического процесса
- Образцы полиграфической продукции с нанесением маркировки серии
- Этикетки маркировки статуса продукции, оборудования, помещений, используемых при производстве данной серии
- Аналитические листы ОКК на сырье, вспомогательные материалы, печатную продукцию, полупродуктов, разрешающие их использование.

8. Производственные помещения, в которых осуществляется технологический процесс производства ЛС, должен иметь *досье производственного участка*. Это документ, содержащий любую информацию о соблюдении требований GMP при производстве или контроле ЛС на данном участке, он включает планы, схемы, рисунки размещения оборудования и стандартные разделы:

- Общая информация о производителе (адрес, номер лицензии, количество сотрудников, схема системы управления качеством, область назначения производимой продукции – для человека или ветеринарии)
- Персонал
- Помещения, оборудования, санитария
- Документация (которая нигде больше не встречается – микробиологический контроль воздуха, воды и т.д.)

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

- Технологический процесс (описание техпроцесса со схемами, таблицами, параметрами, исходным сырьем, упаковочными материалами, отбор проб, хранение и т.д.), сведения о работе с браком, политика по валидации процессов
- Контроль качества (описание системы КК и деятельность отдела КК)
- Производство и анализ по контракту (описание способа оценки исполнителя на соответствие требованиям GMP)
- Реализация (дистрибуция), рекламация и отзыв продукции
- Самоинспекция.

9. Производство ЛС на фармпредприятиях разрешается при утвержденной регистрационной документации, одним из основных документов которой является **регистрационное досье**. Структура регистрационного досье на ЛС состоит из:

Часть 1. Общая документация

- Административные данные
- Краткое описание свойств ЛС, предложения по упаковке, этикетке, инструкции по медицинскому применению и/или листку-вкладышу
- Заключение экспертов о химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических данных препарата

Часть 2. Химическая, фармацевтическая и биологическая документация

- А. Состав лекарственного средства.
- В. Схема технологического процесса или проект технологического регламента.
- С. Методы контроля исходного материала.
- D. Метода анализа промежуточных продуктов.
- Е. Методы анализа готового лекарственного средства.
- F. Данные по стабильности.
- G. Данные по биодоступности/биоэквивалентности.
- Н. Данные по возможной опасности для окружающей среды препаратов, содержащих генетически модифицированные микроорганизмы.
- Q. Другая информация.

Часть 3. Фармакологическая и токсикологическая документация

Часть 4. Клиническая документация.

10. Валидационная документация, как правило, включает:

Валидационный план (Validation Master Plan) – документ, который описывает философию, стратегию и методологию предприятия по проведению валидации.

Валидационный протокол – документ, отражающий результаты валидации процессов (PV) и квалификации: проектной документации (DQ), монтажа (IQ), функционирования (OQ) и эксплуатации (PQ) оборудования, инженерных систем, «чистых помещений» и др.

Отчет о проведении валидации – документ предприятия, отражающий и оценивающий результаты валидации процессов (PV) и всех стадий квалификации (DQ, IQ, OQ, PQ).

Валидация требует детальной подготовки и планирования различных этапов и стадий. Кроме того, вся работа должна выполняться в определенной последовательности в соответствии с действующими нормативными и технической документами.

Отличительной особенностью работы по валидации является участие специалистов разных подразделений предприятия и, при необходимости, сторонних организаций и/или экспертов.

Для планирования валидации используется следующая документация:

- Проектная документация, разработанная в установленном порядке.
- Приемно-сдаточная документация, подтверждающая завершение строительно-монтажных и пусконаладочных работ;
- Регламенты, фармакопейные статьи, стандартные операционные процедуры, производственные инструкции, спецификации и сертификаты соответствия (оборудование, сырье, материалы, конструкции, средства измерений и др.).

Обязательным элементом планирования является разработка форм валидационных протоколов, отчетов, методик. Основным документом планирования валидации является валидационный мастер-план (ВМП).

Каждое предприятие определяет методику проведения валидации, исходя из специфики производства. ВМП должен корректироваться по результатам контроля за изменениями на действующем производстве.

Таким образом, нормативная документация фармацевтического предприятия дает возможность передать смысл и последовательность выполняемых действий, а

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

ее применение способствует достижению соответствия продукции установленным требованиям, повторяемости и прослеживаемости процессов, обеспечению объективных свидетельств, соответствующей подготовке кадров и оцениванию эффективности и пригодности системы качества.

ГЛАВА 2. ТЕХНОЛОГИЯ УПАКОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В фармацевтическом производстве тара и упаковка играют особую роль, обеспечивая не только возможность удобного использования лекарств, но и сохранения их свойств в процессе хранения. Проблема упаковки готовых лекарственных средств требует постоянного внимания, так как нерациональный ее выбор приводит к снижению качества и значительным потерям лекарственных средств, упаковочных материалов.

2.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ О ТАРЕ И УПАКОВКЕ

Упаковка – комплекс средств, предназначенных для защиты препарата от влияния окружающей среды, повреждения и потерь, и облегчающих процесс обращения.

Тара является элементом упаковки и представляет собой контейнер, предназначенный для размещения продукции.

Упаковка объединяет тару, лекарство, укупорочные и вспомогательные элементы, определяющие потребительские свойства товара. Например, пустой флакон – тара, а флакон с лекарственным препаратом, пробкой или капельницей, этикеткой или другими вспомогательными средствами – упаковка.

В производстве готовых лекарственных средств упаковка классифицируется по следующим видам:

Первичная упаковка – индивидуальная или потребительская упаковка, материал которой непосредственно контактирует с лекарственным средством. Она предназначена для создания необходимых условий, обеспечивающих длительную сохранность заключенной в ней лекарственной формы.

Вторичная упаковка – упаковка, которая предназначена для защиты целостности первичных упаковок, и для более полных информативных сведений (например, о способах применения и дозах лекарственного средства). Вторичная упаковка обеспечивает наиболее простой и удобный учет и контроль продукции. В качестве вторичных упаковок применяются картонные пачки и коробки, куда помещаются в первичной контурно-ячеистой упаковке таблетки, драже, капсулы, флаконы и ампулы с жидкими и порошкообразными лекарст-

венными средствами, металлические и полимерные пробирки с таблетками, тубы с мазями, пакеты с порошкообразными лекарственными средствами.

В ряде случаев вторичная упаковка создает дополнительную герметизацию и защиту первичных упаковок от влияния внешних факторов. Вторичные упаковки также принадлежат к потребительским, поэтому важным является обеспечение необходимых потребительских свойств упаковки, таких как: удобство ношения, содержание информации о хранении и приеме средства, контроль первого вскрытия упаковки, сохранение микробиологической чистоты и привлекательный внешний вид.

Групповая упаковка (или блочная) – это группа первичных или вторичных упаковок, которая формируется при упаковке продукции в термоусадочную пленку, бумагу, картонные коробки.

Транспортная упаковка – упаковка в транспортную тару, в которой продукция доставляется к местам распределения и реализации. Она может быть единой для каждой серии ЛС.

Тара в зависимости от функционального назначения разделяется на потребительскую и транспортную.

Потребительская тара – это тара для расфасовки продукции и дальнейшего поступления к потребителю: банки, бутылки, пакеты, пачки, коробки, пробирки, тубы и т.д.

Транспортная тара – это тара, которая образует самостоятельную транспортную единицу, в которой осуществляется транспортирование продукции: ящики, транспортные контейнеры, бочки, баллоны, канистры, бидоны, барабаны, мешки, лотки, корзины, поддоны (паллеты) и др.

Различают *жесткую и мягкую тару*. Жесткая тара не меняет своих форм и размеров при заполнении продукцией, а при транспортировании и хранении препарата способна выдерживать внешние воздействия. Форма мягкой тары существенно меняется при заполнении ее продукцией.

Выделяют *контурную тару* – разовую потребительскую тару, продукция в которой зафиксирована в определенном положении и извлекается продавливанием или разрывом тары. Различают *безъячейковую* (стрип-упаковка) и *ячейковую* контурную тару. Типичным примером ячейковой контурной тары является блистерная упаковка.

Контейнеры для лекарственных средств также подразделяют на:

Одноразовый контейнер – контейнер, содержащий количество лекарственного средства, которое полностью или частично предназначено для одноразового введения.

Многоразовый контейнер – контейнер, содержащий такое количество лекарственного средства, которое соответствует двум или более дозам.

Плотно укупоренный контейнер – контейнер, защищающий содержимое от загрязнения извне твердыми веществами и жидкостями, а также от потерь содержимого при обороте, хранении и транспортировании в обычных условиях.

Воздухонепроницаемый контейнер – контейнер, непроницаемый для твердых веществ, жидкостей и газов при обороте, хранении и транспортировании в обычных условиях. Если предвидится открывать контейнер больше одного раза, он должен быть сконструирован таким образом, чтобы сохранить воздухонепроницаемость после повторного укупоривания.

Герметично укупоренный контейнер – контейнер, укупоренный с помощью расплавления материала контейнера.

Контейнер с контролем первого вскрытия – закрытый контейнер, обеспеченный устройством контроля вскрытия контейнера.

Контейнер, защищенный от детей – закрытый контейнер, обеспеченный системой укупоривания, исключающей вскрытие детьми.

Потребительные свойства контейнеров определяются такими показателями, как *размеры, масса, вместимость и отклонения формы*.

2.2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ УПАКОВКИ

К материалу тары, разрешенного для применения в фармацевтической промышленности, предъявляются особые требования: газо- и паронепроницаемость, химическая индифферентность к лекарственным препаратам, стойкость к температурным воздействиям, прочность, светонепроницаемость, барьерная устойчивость к микроорганизмам, обеспечение максимального срока годности.

2.2.1. Полимерные материалы

Полимерная упаковка получила широкое применение в фармацевтическом производстве, что связано с рядом преимуществ: низкая удельная масса при относительно высокой плотности; химическая инертность;

механическая прочность, низкая хрупкость; легкость окрашивания; высокая технологичность. Полимеры достаточно легко перерабатываются в изделия сложной конфигурации, а эластичность некоторых полимеров позволяет создавать из них принципиально новые конструкции тары и упаковки. Допускается повторная переработка отходов полимерного материала, если природа и его состав известны и проведены соответствующие валидационные процедуры.

Однако у этих материалов тары имеются некоторые недостатки: старение под действием кислорода воздуха, агрессивных сред, солнечного света (фото-старение); трудность распознавания полимеров при утилизации; возможность миграции органических соединений (поливинилхлорида, полистирола и т. п.) в продукт.

Полимерную упаковку выпускают трех основных видов:

- жесткая тара из пластмасс;
- полужесткая и мягкая тара из полимерных и комбинированных материалов;
- комбинированная тара с применением полимерных материалов.

Пластмассами называют материалы на основе природных или синтетических полимеров, которые содержат также наполнители (катализаторы, пластификаторы, стабилизаторы и другие компоненты), способные приобретать заданную форму при нагревании под давлением и стабильно сохранять ее после охлаждения.

Полимеры – группа материалов, основным компонентом которых являются высокомолекулярные соединения.

Мономер – это низкомолекулярные вещества, являющиеся основой полимеров.

Гомополимер – полимер, состоящий из одинаковых мономеров (чистый полимер).

Сополимер – гомополимеры, видоизмененные за счет внедрения других нехарактерных групп или мономеров (различают блок-сополимер или привитые сополимеры).

Полимерные материалы, используемые для изготовления полимерной тары, подразделяют на природные и синтетические.

К **природным полимерным упаковочным материалам** относятся произ-

водные целлюлозы: регенерированная целлюлоза, ацетаты целлюлозы.

Целлюлозные плёнки имеют прозрачность, равную прозрачности стекла, высокую разрывную прочность, непроницаемость для масел, жиров и запахов. Сухие плёнки непроницаемы для газов, но в мокром состоянии проницаемость увеличивается. Высокая паропроницаемость этих плёнок может быть снижена дополнительным покрытием.

Для производства упаковочной плёнки чаще всего используется регенерированная целлюлоза – вискоза, из которой изготавливают *целлофан* (вискозную плёнку). Целлюлозу для целлофана получают в результате обработки каустической содой древесной пульпы или хлопкового линтера (короткие хлопковые волокна длиной до 15 мм, получаемые из семян хлопчатника после отделения длинных волокон). Раствор пульпы в каустической соде подвергается коагуляции и регенерации. Плёнку формуют нанесением раствора на охлаждаемый барабан или металлическую ленту.

Для изготовления полимерной упаковки используют следующие виды *синтетических полимеров*: полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, полистирол, полиэтилентерефталат, полиэтиленвинилацетат. Наибольшую часть среди упаковочных полимерных материалов занимают *полиолефины*, представленные разными типами полиэтилена, полипропилена и сополимерами этилена.

Полиэтилен (ПЭ) получают путем полимеризации газообразного этилена. Самый широко используемый и дешевый полимер, довольно морозостойкий, но малотермостойкий, подвержен процессу старения на воздухе (термоокислительной деструкции), вследствие чего в него добавляют стабилизаторы в виде аминов. Выпускают три марки ПЭ:

1. ПЭ высокого давления (ПЭВД) или ПЭ низкой плотности (ПЭНП) получают при давлении 150–300 МПа и температуре 200–300 °С. Отличается небольшой плотностью, разветвленной формой молекул, эластичностью, мягкостью, гигиеничностью, но проницаемостью для влаги, газов, летучих душистых веществ, некоторых масел и жиров (например, минерального масла). Из ПЭВД изготавливают пленки, флаконы, тюбики, крышки-капельницы, крышки для банок полимерных и др.

2. ПЭ низкого давления (ПЭНД) или ПЭ высокой плотности (ПЭВП) образуется при давлении 0,1–2 МПа и температуре 120–150 °С в присутствии катализатора Циглера-Натта на основе соединений титана и алюминия. ПЭНД от-

личается высокой плотностью, линейной формой молекул, твердостью, хорошей непроницаемостью для влаги. Благодаря более плотному размещению молекул проницаемость ПЭНД приблизительно в 5–6 раз ниже, чем у ПЭВД. По водопроницаемости он уступает только сополимерам винилхлорида. Однако через стенки тары из ПЭНД может проходить кислород и ароматические вещества. Температура размягчения ПЭНД (121 °С) выше, чем у ПЭВД (около 99 °С), поэтому он выдерживает стерилизацию паром. ПЭНД используют для изготовления флаконов, крышек для них и другой жесткой тары.

3. ПЭ среднего давления ПЭСД получают при давлении 3–4 МПа.

В ПЭ могут вводить добавки для оптимизации его химических, физических и механических свойств, с целью обеспечения возможности использования полимера по назначению: антиоксиданты, смазывающие или антиадгезионные вещества. Если материал должен обеспечивать защиту от света вводят титана диоксид как средство, которое придает непрозрачность. ПЭ с добавками могут получать полимеризацией этилена под давлением в присутствии катализатора или сополимеризацией этилена с не более чем 20 % гомологов высших алкенов (C_3 - C_{10}). ПЭ без добавок размягчается при температуре выше 65 °С, ПЭ с добавками – при температуре 70–140 °С.

Полипропилен (ПП) получают путем полимеризации газообразного пропилена с катализатором Циглера-Натта. ПП может состоять из гомополимера пропилена, сополимера пропилена с этиленом или смеси (сплава) полипропилена с полиэтиленом. ПП от ПЭ отличается большей прозрачностью, гладкостью, блестящей поверхностью, твердостью и жесткостью, а также термостойкостью, но меньшей морозостойкостью, дает меньшую усадку при охлаждении готовых изделий, сильнее подвержен старению. Полимер может содержать добавки. ПП размягчается при температуре около 120 °С. Все изделия из полипропилена выдерживают кипячение и могут подвергаться стерилизации паром без какого-либо изменения их формы или механических свойств. Из ПП изготавливают контейнеры и укупорочные средства для ЛС парентерального и офтальмологического применения, банки полимерные.

ПЭ с добавками, без них и ПП практически не растворимы в воде, этаноле, гексаноле и метаноле, растворимы в горячих ароматических углеводородах.

Образцы ПЭ и ПП, из которых изготавливают полупрозрачные контейнеры для ЛС парентерального и офтальмологического назначения, согласно ГФУ проходят испытание на чистоту, допустимое содержание добавок.

Поливинилхлорид (ПВХ) получают полимеризацией жидкого винилхлорида. ПВХ – относительно дешевый, жесткий, прозрачный материал, который хорошо термоформируется, имеет хорошее сопротивление к проколам и большую химическую стойкость. ПВХ малотермостоек (до +70 °С). Его морозостойкость зависит от вида пластификатора. Жесткий ПВХ характеризуется довольно хорошей влаго- и газонепроницаемостью, однако использование пластификаторов снижает это свойство.

В производстве пленок нашел применение ПВХ-пластикат, в котором добавлено 50–60% пластификатора. Проницаемость пленки из ПВХ для водяного пара выше, а для газов ниже, чем у полиолефинов. Пленка из ПВХ имеет высокую масло- и жиростойкость.

При изготовлении упаковочной пленки используют сополимеры ПВХ:

- ПВХ и акрилонитрил;
- ПВХ и винилиденхлорид – пленки, получившие название сополимер хлористого винила, отличаются низкой паро-и газопроницаемостью;
- ПВХ и винилацетат.

Основной проблемой, связанной с использованием ПВХ, является сложность его утилизации – при сжигании образуются высокотоксичные хлорорганические соединения.

Из материалов на основе непластифицированного ПВХ, которые состоят из одного или более ПВХ/поливинилацетата или смеси ПВХ и поливинилацетата, изготавливают контейнеры для непарентеральных водных растворов, твердых форм орального применения, суппозитория. Такие материалы не растворяются в воде и этаноле и могут содержать стабилизаторы, красители, пигменты.

Полупрозрачные материалы на основе пластифицированного ПВХ, содержащие не менее 55 % ПВХ с добавками, применяют при изготовлении контейнеров для водных растворов, предназначенных для внутривенного введения. Для окрашивания пластмассы чаще всего используют ультрамарин синий.

Полистирол (ПС) получают полимеризацией стирола. Классический ПС очень прозрачен, имеет высокое светопреломление, химическую стойкость, но хрупкий и мало термостойкий (до +80 °С). Для производства упаковки применяют ПС высокой молекулярной массы, который обладает устойчивостью к воздействию воды, растворов кислот и щелочей, устойчивостью к некоторым органическим растворителям. Пленки из ПС жесткие, поэтому чаще выпускают жесткую тару из ПС. Полистирол легко формируется, хорошо декорируется и

сваривается. Полимер характеризуется небольшой усадкой, что приводит к малым деформациям отливки и небольшим количествам усадочных дефектов. Влаго- и газонепроницаемость ПС не очень высока.

Использование полистирола и его сополимеров долгое время сдерживалось вследствие высокого содержания мономера стирола в полимере. Однако в последние годы было разработано и изучено несколько новых марок полистирола и его сополимеров, пригодных для изготовления капельниц, трансфузионных игл в системах переливания крови, шприцов одноразового употребления. В настоящее время выпускают марки «пищевого» и «непищевого» ПС. Из полистирола марки «пищевой» изготавливают контейнеры для ЛС для непарентерального назначения.

Полиэтилентерефталат (ПЭТФ или ПЭТ) относится к классу полиэфиров, производится поликонденсацией терефталевой кислоты или диметилтерефталата с этиленгликолем. ПЭТФ химически инертен, практически не растворяется в воде и этаноле, гидролизуется сильными основаниями. Пленки из ПЭТФ очень прочные, прозрачные, блестящие, выносят большие колебания температур, вследствие чего могут использоваться для продуктов, подвергаемых стерилизации. Еще одним достоинством ПЭТФ является низкая проницаемость к углекислому газу. Выпускают комбинированные пленки: ПЭТ/ПЭ, ПЭТ/сополимеры ПЭ, ПП и др. Они позволяют снизить температуру сваривания пленки. Из ПЭТФ изготавливают контейнеры для ЛС для непарентерального назначения.

Полиэтиленвинилацетат получают сополимеризацией смеси этилена и винилацетата. Используется при производстве контейнеров для ЛС, предназначенных для парентерального питания. В полимер вводят добавки (антиоксиданты, смазывающие вещества, кремния диоксид коллоидный). Практически не растворим в воде, этаноле. Температура размягчения материала изменяется в зависимости от содержания винилацетата: при содержании нескольких процентов около 100 °С, а при содержании 30 % – 70 °С.

Полиамиды (ПА) – полярные полимеры, характеризуются высокой механической прочностью, эластичностью, термо-, жиро- и химической стойкостью, низкой газопроницаемостью, однако высокая гигроскопичность и паропроницаемость являются их недостатками. Вследствие высоких барьерных свойств ПА, их могут использовать как промежуточный слой в многослойных пленках.

Поликарбонат (ПК) – по химическому строению является производным

угольной кислоты, в которой атомы водорода замещены на органические радикалы. Пленки из него обладают высокими прочностными показателями, устойчивостью к изгибам, низкой паро- и газопроницаемостью, большим интервалом колебания температур (от $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$). ПК широко применяется для упаковок продуктов, которые стерилизуются или замораживаются.

Методы производства полимерной тары и упаковки. Технологические методы производства упаковки классифицируют на:

- литьевое (инжекционное) формование;
- экструзионно- и инжекционно-раздувное формование;
- пневмо- и вакуумформование;
- механотермоформование;
- экструзионные технологии получения листовых и пленочных материалов.

Метод литьевого (инжекционного) формования заключается в том, что исходный полимерный материал в виде гранул или порошка загружается в бункер литьевой машины, где захватывается шнеком (червяком) и транспортируется им вдоль оси обогреваемого цилиндра в его сопловую часть, переходя при этом из твердого состояния в состояние расплава. По мере накопления необходимого объема расплава полимера, он впрыскивается за счет поступательного перемещения шнека через специальное сопло в сомкнутую охлаждаемую литьевую форму. Заполнивший полость формы расплав полимера удерживается в ней какое-то время под давлением и остывает. Далее литьевая форма раскрывается, готовое изделие удаляется из ее полости, а цикл формования повторяется.

Метод имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами формования изделий из полимеров: высокая производительность, высокий уровень механизации и автоматизации реализуемого процесса, отсутствие этапа получения заготовки для формования изделий, небольшое количество отходов, возможность формования изделий с практически любым заданным распределением толщины стенок. К недостаткам следует отнести невозможность формования полых изделий закрытого типа (бутылок и т. п.). Таким методом производят укупорочные средства и др.

Метод экструзионно-раздувного формования заключается в том, что исходный полимерный материал в виде гранул или порошка пластицируется вращающимся шнеком экструдера (червячного пресса) в его обогреваемом ци-

линдре и экструдировается (продавливается) через формующий инструмент – кольцевую экструзионную головку, выходя из нее в виде трубчатой (рукавной) заготовки. Далее полимерный материал попадает в пространство между разомкнутыми половинами охлаждаемой раздувной формы, смонтированными на подвижных плитах приемного устройства. По достижении заготовкой определенной длины полуформы смыкаются с захватом заготовки и ее раздувают сжатым газом, подаваемым в полость заготовки через раздувной ниппель. После охлаждения раздувные формы размыкаются, и готовое полое изделие снимается с раздувного ниппеля. Далее цикл формования повторяется.

Преимущества метода: простота технологии и возможность полной автоматизации процесса формования, высокая производительность в сочетании с возможностью совмещения производства тары в одном потоке с производством затариваемой продукции, ее расфасовкой, укупоркой, этикетированием тары и т. п., относительно невысокая стоимость технологического оборудования и формующего инструмента (раздувных форм, экструзионных головок).

Недостатки метода: его реализация протекает в два этапа (получение трубчатой заготовки и ее последующее раздувное формование в изделие), что требует наличия двух типов формующего инструмента (экструзионной головки для получения заготовки и раздувной формы); получаемые изделия обладают значительной разнотолщинностью (неоднородностью толщины стенок); наличие технологических отходов.

Метод нашел применение для производства выдувных полых изделий, например, банок.

Метод инжекционно-раздувного формования заключается в том, что на первой стадии процесса методом литьевого формования получают трубчатую заготовку, называемую преформой, которую затем раздувают в полое изделие. Данный метод может осуществляться по двум технологическим схемам. Первая предусматривает раздувное формование полученных заготовок сразу, после стадии литьевого формования, по второй схеме – стадии получения заготовок и их раздувного формования в изделия осуществляются отдельно друг от друга.

Преимущества данного метода: высокая степень механизации и автоматизации, производительность оборудования: от нескольких сотен до нескольких десятков тысяч изделий в час.

Недостатки: высокая стоимость основного технологического оборудования и формующего инструмента, используемого для его реализации; промыш-

ленное использование пока только одного полимерного материала – полиэтилентерефталата; разнотолщинность производимых изделий.

Метод пневмо– и вакуумформования полимерных изделий заключается в том, что закрепленная по контуру в зажимном устройстве и установленная над формой (формующей матрицей) плоская (листовая или пленочная) заготовка разогревается нагревательным устройством до определенной температуры, а затем под действием перепада давления, создаваемого между поверхностями заготовки, происходит ее формование в изделие.

Известно много разновидностей данного метода, в которых перепад давления обеспечивается различными способами. Наибольшее распространение получили два из них: создание избыточного пневматического давления над заготовкой и вакуумирование объема полости под ней.

Преимущества: простота технологии, относительно невысокая стоимость основного оборудования и формующего инструмента.

Недостатки: невысокая производительность, наличие вспомогательных технологических операций (раскрой и вырезка заготовок для формования, механическая обработка готовых изделий), зависимость от наличия исходных заготовок и достаточно большое количество технологических отходов.

Метод механотермоформования отличается от метода пневмо– и вакуумформования только тем, что формование изделия из плоской заготовки осуществляется за счет поступательного перемещения формующего пуансона, вытягивающего предварительно нагретую устройством заготовку, закрепленную в зажимном устройстве. Метод реализуется на специальном штамповочном оборудовании и линиях производства тары из рулонных материалов. Используется для производства коробок, лотков и др.

Преимущества: на применяемом в данном методе оборудовании достигается высокая скорость движения рулонного материала – нескольких десятков метров в минуту; штучная производительность – до десятков тысяч изделий в час. Это обеспечивает конкурентоспособность метода даже по отношению к литьевому формованию изделий из полимеров.

Недостатки: зависимость от наличия листового или рулонного материала, относительно большое количество отходов и ощутимая разнотолщинность получаемых изделий.

Следующий метод используется для производства полимерных пленок, базируется на **экструзионных технологиях**, реализация которых имеет две

разновидности: технология производства рукавных пленок и плоскощелевой метод получения пленок. Существующие технологии производства полимерных пленок обеспечивают получение как однослойных, так и многослойных пленок; производство последних сопряжено с большими сложностями как технологического, так и конструктивного характера.

По количеству слоев *упаковочные пленки* принято делить на: *однослойные, многослойные*, а по типу материалов – на *однородные* (с полимерами) и *комбинированные* (с бумагой, фольгой и др.). Комбинированные пленочные материалы, в свою очередь, делят на следующие три группы:

- 1) многослойные пленки, составленные только из полимеров;
- 2) многослойные пленки с использованием алюминиевой фольги или металлизированные;
- 3) пленки на бумаге или картоне.

Внешний слой комбинированных материалов осуществляет защиту от внешнего воздействия, а также служит основой для нанесения красочной печати. Средний слой обеспечивает дополнительные барьерные свойства, внутренний – герметизацию упаковки (прочность сварного шва).

В зависимости от применяемого полимера и оборудования различают технологии получения однослойных, многослойных и комбинированных пленок следующими способами:

- экструзии плоских пленок или рукавных раздувных пленок;
- каландрования (каландрирования);
- ламинирования;
- каширования;
- металлизации;
- соэкструзии.

Экструзия плоских пленок заключается в выдавливании расплава из плоскощелевой головки, при этом расплав опускается вертикально вниз и направляется в устройство для охлаждения. Охлаждение на поверхности полированных металлических барабанов наиболее удобно. При использовании этой технологии можно производить как однослойные, так и дублированные пленки.

Экструзией раздувные пленки получают после выхода из кольцевой головки. Ее раздувают до требуемого размера воздухом, подаваемым под давлением внутрь заготовки. Рукав пленки обычно вытягивают либо вверх, либо

вниз, поскольку ось головки экструдера расположена под углом 90° к оси материального цилиндра экструдера. После этого рукав охлаждают до такой температуры, при которой пленка не слипается, складывают между валками, затем наматывают в виде рулона. В ряде случаев пленку сначала разрезают, а затем наматывают. Ширина рукавной пленки составляет от 15-20 см до 3 м.

Каландрование – это процесс непрерывного формования полимерного материала при пропускании его расплава через зазор между вращающимися валками специальной машины – каландра. Основными характеристиками каландра является число валков, их длина, диаметр и взаимное расположение. При каландровании расплав полимерного материала проходит через каждый зазор между валками только один раз. При этом происходит увеличение ширины ленты материала при одновременном ее утонении. В результате получают плотно заданной толщины и ширины. Каландрованием получают чаще всего поливинилхлоридные пленки.

Многослойные комбинированные пленки с бумагой и фольгой, пленками и другими рулонными материалами производят методами ламинирования или каширования.

Ламинирование – это соединение пленочных материалов на валковом оборудовании. На первую пленку-основу наносят расплавленную пленку и дублируют со вторым пленочным материалом через вальцы или четырех– или пятивалковый каландр. **Экструзионное ламинирование** – соединение пленок с помощью расплава. Этим методом можно получать двух– или трехслойные пленки, для этого необходимо использовать не один, а два экструдера или специальные наносные головки.

Кашированием пленки соединяют при помощи клея-раствора или клея-расплава, обычно термопласта, который наносят (намазывают) через специальный наносной валик на поверхность основы (фольги, бумаги и т.п.) и соединяют с пленкой за счет прижимания валками.

Материалы на основе алюминиевой фольги представляют собой пленки с высокими барьерными свойствами. Для пакетов используют материалы с алюминиевой фольгой толщиной 7–14 мм. Наибольшее распространение получил *буфлен (буфолен)*, представляющий собой комбинированный материал бумага-фольга-полиэтилен (бумага, кашированная фольгой и ламинированная полиэтиленом). Для упаковки порошкообразных и гранулированных веществ кроме

буфлена применяется также *цефлен* (целлофан-ПЭ-фольга-ПЭ).

Металлизация – более современный вариант фольгированных пленок. Слой алюминиевой фольги зачастую имеет микротрещины, поры и другие дефекты, которые ухудшают барьерные свойства комбинированных пленок. Металлизированные пленки получают термическим распылением алюминия или его сплавов на поверхность полимерной пленки в вакуумной камере.

Сокэкструзия – метод, в котором расплав различных по природе полимеров из двух или трех экструдеров направляют в одну общую формующую головку. В зависимости от применяемой технологической схемы и устройства головки соединение слоев происходит перед входом в формующую головку, в самой головке или при выходе из нее. Этот метод имеет преимущества перед другими методами, поскольку формирование многослойного материала происходит непосредственно из гранул полимера, минуя стадии получения индивидуальных пленок.

Комбинированные материалы, выпускаемые с использованием полимеров, относятся к *полужесткой* или *мягкой* упаковке в зависимости от жесткости самого полимера или жесткости дублированного с ним материала. Такие материалы применяют для производства полимерной комбинированной тары и элементов упаковки.

Также различают *ориентированную пленку* в одном или двух направлениях. Получают в результате вытягивания в специальных устройствах с последующей термофиксацией или без нее. Ориентация пленки способствует улучшению физико-механических свойств, при этом повышается прочность в направлении ориентации, уменьшается дефектность, упорядоченные структуры противостоят развитию микротрещин, увеличивается стойкость к проколу. Степень вытяжки, скорость и температура процесса зависят от природы полимера. Ориентированная пленка практически нерастяжима.

Термоусадочная – это полимерная пленка, имеющая свойство сокращаться под действием температуры, которая выше температуры размягчения полимера. Термоусадочную пленку получают растягиванием полимерного материала в высокоэластичном нагретом состоянии с последующим охлаждением. Вследствие этого происходит направленная ориентация молекулярных цепей полимера и возникновение в них напряжения. При охлаждении, затвердевании эти деформации и напряжения фиксируются в материале. Повторный нагрев в таких пленках обуславливает релаксационные процессы, а материал стремится

вернуться к своим начальным размерам. Это свойство обратного возврата называют «памятью полимера» или термоусадкой.

Для изготовления термоусадочных пленок используют ПЭВП и ПЭНП, сополимеры этилена с винилацетатом, ПП, сополимеры винилиденхлорида с винилхлоридом и др.

Контроль качества готовых изделий. Органолептическим методом контролируют видимые дефекты. Допускают незначительные инородные включения, разгон окраски, несущественную деформацию, «серебристость» поверхности (которая образуется при вялой текучести пластмассы в виде линий и разводов). Контролируют недопустимые дефекты, влияющие на надежность изделий и значительно – на внешний вид (недолив, перелив массы, вздутия массы – пузыри внутри изделия), несоответствие деталей по размерам, неодинаковая толщина стенок, расслоение массы, трещины и царапины, значительная деформация, нескрепленные швы и т. п.).

Измерительным методом контролируется гигиеничность, надежность изделий, электрические, оптические свойства и т. д.

Экспертным методом оцениваются художественно-эстетические и иногда эргономические свойства изделий. В эстетических свойствах оценивают информационную выразительность, рациональность форм, целостность композиции, совершенство производственного исполнения. Социологический метод подразумевает опрос потребителей, на основании которого дается оценка изделиям.

2.2.2. Медицинское стекло

Как материал упаковки стекло имеет многие достоинства: высокие гигиенические свойства; высокая прозрачность; химическая стойкость (инертность); устойчивость к сжатию (прочность на сжатие); высокие эстетические свойства; легкость идентификации тары в отходах. К недостаткам стекла относятся хрупкость; высокая плотность (соответственно высокая масса единицы упаковки).

Стеклоянная тара по некоторым параметрам уступает пластмассовой. Однако безупречный внешний вид, высокая прозрачность, превосходные оптические свойства, дают возможность считать, что данный вид тары будет длительное время оставаться на рынке для упаковывания ЛС.

Для производства стеклянной тары используют кислотные и щелочные соединения: кремнезем (диоксид кремния SiO_2), борный ангидрид (B_2O_3), оксид алюминия (Al_2O_3), сульфат натрия (Na_2SO_4), соду (Na_2CO_3), поташ

(K_2CO_3), известняк ($CaCO_3$), доломит ($CaCO_3 \cdot MgCO_3$). В качестве вспомогательного сырья используют компоненты, необходимые в технологии варки стекла: красители (оксиды металлов); окислители и восстановители (для создания специальной окислительно-восстановительной среды); обесцвечиватели и осветлители – для получения бесцветных стекол.

В зависимости от состава и свойств различают несколько классов стекла. Стекланные контейнеры *по гидролитической стойкости* подразделяют на 4 класса:

- Контейнеры из стекла I класса, которые изготовленные из нейтрального стекла и имеющие высокую гидролитическую стойкость благодаря составу стекла. Предназначены для ЛС парентерального применения, а также для препаратов и компонентов крови человека.
- Контейнеры из стекла II класса, которые изготовленные из силикатного стекла и имеющие высокую гидролитическую стойкость в результате специальной обработки стекла. Предназначены для кислых и нейтральных водных ЛС парентерального назначения.
- Контейнеры из стекла III класса, которые изготовленные из силикатного стекла и имеющие умеренную гидролитическую стойкость. Предназначены для неводных ЛС и порошков парентерального применения, а также для ЛС непарентеральных препаратов.
- Контейнеры из стекла IV класса, которые изготовленные из силикатного стекла и имеющие низкую гидролитическую стойкость. Предназначены для твердых, жидких или мягких ЛС непарентерального применения.

Каждый класс медицинского стекла включает несколько марок: химически и термически стойкое – ХТ, ХТ-1; нейтральное – НС-1, НС-2, НС-2А, НС-3; химически и термически стойкое, светозащитное – СНС-1; щелочное – АБ-1; медицинское тарное бесцветное – МТО; оранжевое тарное – ОС, ОС-1. Химический состав стекла некоторых марок представлен в таблице 2.1. Характеристики других марок стекла, используемые для парентеральных препаратов, приведены в главе 20 «Лекарственные средства для парентерального применения».

Таблица 2.1

Марки и состав стекла для изготовления флаконов и банок

Марка стекла	Состав стекла, % от массы								
	SiO ₂ ±0,50	Al ₂ O ₃ ±0,20	B ₂ O ₃ ±0,25	CaO+MgO ±0,30	Na ₂ O ±0,25	K ₂ O ±0,20	Fe ₃ O ₃ ±0,30	MnO ₂ ±0,50	BaO ±0,20
МТО	73,00	1,50	–	10,00	15,50	1,70	–	–	–
ОС	73,00	4,50	4,00	8,00	8,50	2,0	–	–	–
ОС-1	67,00	4,10	5,20	6,30	7,50	2,0	2,90	5,0	–

Производство стеклянной тары. Стеклянные изделия на стекольных заводах вырабатывают из стекломассы в горячем состоянии. Технологический процесс производства включает следующие стадии: *составление шихты; варку стекла; изготовление стеклоизделий; отжиг.*

Составление шихты. Шихта – это смесь мелкоизмельченных сырьевых компонентов, предназначенных для варки стекла. Металлические примеси удаляют механически (магнитная сепарация), а примеси соединений железа – путем обогащения компонентов.

Для получения бесцветного стекла применяют обесцвечиватели – селен, монооксид кобальта и увеличенное количество Na₂SO₃ без использования окислителей. Оксид железа (Fe₂O₃) придает стеклу темно-зеленый цвет, поэтому бесцветное стекло содержит наименьшее его количество (не более 0,1%). Очищенные исходные материалы с заданными свойствами тщательно перемешивают и направляют в печь.

Процесс варки стекла происходит в стекловаренных печах периодического или непрерывного действия с нагревом жидкими или газообразными теплоносителями или в электропечах. Под воздействием высокой температуры шихта превращается в жидкую стекломассу. При высокой температуре (1300-1460 °С) компоненты шихты взаимодействуют, в результате чего образуются силикаты щелочных и щелочноземельных металлов. Газообразные продукты и пары воды удаляются, масса стекла становится более однородной. От правильно проведенного процесса зависит качество готового стекла. Мелкие примеси, пузырьки воздуха, непроплавленные частицы, плохое перемешивание массы и другие факторы являются причиной образования дефектов.

Изготовление стеклянной тары осуществляется следующими способами:

- прессование (для изделий простой формы);

- прессовыдувание;
- выдувание с использованием вакуумных машин-автоматов и специальных полуформ;
- центробежное литье в формы.

Отжиг применяют после изготовления изделия для снятия внутренних напряжений, которые возникают в процессе варки. Процесс отжига заключается в нагревании изделий в конвейерных печах до состояния, близкого к пластическому (500-580 °С), и выдержке их при этой температуре в течение некоторого времени, а затем изделия поэтапно охлаждают до комнатной температуры. Отжиг и отсутствие внутренних напряжений в стеклянной таре обеспечивают механическую прочность и устойчивость к перепаду температур (например, стерилизуемых флаконов с инфузионными растворами).

Контроль качества стеклянной тары. При контроле качества для каждого вида тары предусмотрены свои контролируемые параметры. Например, для бутылок это общая высота, наружный диаметр корпуса, полная и номинальная вместимость по уровню заполнения.

Интенсивность окрашивания стекла (коэффициент светопропускания) должна обеспечить возможность визуального контроля содержимого. Дефекты изделий оценивают согласно НД на тару стеклянную. Дефекты исполнения венчика и горловины контролируют органолептическим методом. Размеры пузырей определяют измерительным методом.

К недопустимым относятся следующие дефекты внешнего вида: прилипы стекла; стеклянные нити внутри изделий; сквозные просечки; сколы; острые швы; инородные включения, имеющие вокруг себя трещины и просечки; открытые пузыри на внутренней поверхности; непрозрачные пузыри размером более 5 мм и в количестве более 1 шт. Более подробные требования к качеству стеклянной тары отражены в НД, разработанной на каждый вид конкретной продукции.

2.2.3. Картон и бумага

Картонно-бумажная тара имеет такие достоинства: относительная прочность при транспортировке; легкость; компактность; возможность упаковывать большое количество самых разнообразных продуктов; высокая экологичность – картон разлагается на 100% и растворяется в окружающей среде; высокая белизна; непрозрачность; хорошие печатные свойства; теплостойкость и т.п.

Картонно-бумажная тара имеет следующие недостатки: низкие барьерные свойства для газов, паров, аромата (запаха); высокая гигроскопичность и намокаемость; потеря прочности во влажном состоянии (низкая влагонепрочность); невозможность термосваривания (только склеивание).

Бумагу и плоский тонкий картон иногда трудно разграничить по толщине и плотности. Толщину бумаги выражают в единицах массы 1 м^2 . К бумаге относится продукция, имеющая номинальную массу до $170\text{--}250 \text{ г/м}^2$ (толщина более $0,3 \text{ мм}$), но условная граница деления – 250 г/м^2 . Тонкими картонами считаются материалы, имеющие массу свыше 170 г/м^2 . Толстые и прочные картоны имеют массу от 400 до 1200 г/м^2 .

Бумагу и картон в упаковочной индустрии классифицируют по группам:

- 1) этикеточная бумага – для производства этикеток;
- 2) картон листовой различных подгрупп применяют для производства потребительской тары;
- 3) картон гофрированный различных типов и марок – преимущественно для производства транспортной тары.

Бумагу также используют для производства пакетов и пачек. В фармацевтической промышленности применяют следующие виды бумаги: 1) этикеточная, с микровосковым покрытием; 2) кашированная или ламинированная; 3) мелованная для печати.

Мелование – нанесение на бумагу пигментно-клеевого состава, содержащего белые пигменты, в частности химически осажденный мел, сульфат бария, диоксид титана. Мелование делает бумагу белой, глянцевой и гладкой, такая бумага хорошо воспринимает печатный рисунок.

Плоский и гофрированный картон применяют для изготовления жесткой потребительской (пачки, коробки, комбинированная тара) и транспортной (ящики) тары.

Плоский картон для потребительской тары для изготовления пачек и коробок выпускают следующих подгрупп:

- картон хромовый;
- хром-эрзац;
- хром-эрзац склеенный;
- коробочный;
- коробочный склеенный.

Наиболее высоким качеством обладает хромовый картон, который изго-

товляют из отбеленной сульфатной целлюлозы, как немелованной, так и мелованной. Мелованный хромовый картон имеет поверхность высокого качества, повышенную белизну и глянец. Он наиболее дорогостоящий и используется для изготовления потребительской тары с многокрасочной печатью.

В картоне хром-эрзац (эрзац означает «заменитель») внешняя поверхность выглядит как хромовый картон и для него используется отбеленная целлюлоза, а в состав внутреннего слоя входит древесная масса и облагороженная макулатурная масса, поэтому он имеет серый или бежевый оттенок. Картон сохраняет высокие печатные свойства и поверхность, как у хромового картона при более низкой стоимости. Картон хромовый и хром-эрзац имеют толщину 1–1,5 мм. Хром-эрзац склеенный состоит из двух слоев: верхний слой аналогичен хром-эрзацу. Обычно хром-эрзац склеенный имеет значительно большую толщину – до 3 мм, более выраженную шероховатость и пониженную белизну.

Коробочный картон, в состав которого входит макулатура, значительно дешевле других марок картона.

Гофрированный картон в отличие от плоского имеет особую конструкцию и представляет собой комбинацию плоских и гофрированных слоев. Крупные гофры обеспечивают амортизирующие свойства картона, мелкие – прочностные характеристики.

Подготовка картонно-бумажной тары. Каждый вид тары имеет свою технологию производства, например, технология производства коробок состоит из конструирования, раскроя картона, высечки и следующих операций:

Штанцевание – процесс формирования картонных заготовок для коробок из листов картона, одинарных или в стопе.

Бигование – процесс нанесения линий сгиба (бигов) в форме продавленных канавок (одной или двух рядом).

Рицование – черчение или процарапывание поверхности материала на 1/2 толщины специальными рицовочными ножами, которые оставляют прерывистый след шириной 2-3 мм. След проводится в местах сгибов или нанесения клея сильнее, чтобы обеспечить более прочный клеевой шов.

Перфорация – пробивка узких прерывистых сквозных отверстий осуществляется ножами специальной конструкции и применяется для уменьшения усилия сгиба.

Тиснение – вдавленный контурный след или след «золота» или «серебра», переносимый с окрашенной лаком полимерной пленки.

Ралевание – накатка линий сгибов вращающимся роликом. Используется на раскройном оборудовании.

2.2.4. Металлическая тара

Металлическая тара применяется как в потребительской, так и транспортной упаковке, благодаря своим достоинствам: высокой механической прочности; меньшей по сравнению со стеклянной тарой массой; стойкости к давлению; удобству при использовании благодаря прочностным характеристикам, низкой деформируемости при небольшой толщине; герметичности; свето- и газонепроницаемости; длительной сохранности продукции; высокой степени утилизации.

Но металлическая тара имеет и недостатки: подверженность коррозии; возможность перехода соединений тяжелых металлов в продукт; необходимость нанесения защитного лакового слоя; большой объем при транспортировании пустой тары.

Материалами, используемыми для производства металлической тары, являются стальные и алюминиевые сплавы.

Сталь получают из железосодержащих руд путем выплавки в мартеновских или конверторных печах, а специальные марки – в электроплавильных печах. Сталь представляет собой сплав железа с углеродом, содержание которого составляет от 0,06 до 2,14%, также содержатся примеси марганца, кремния, фосфора, серы, кислорода, азота, водорода в долях процента и каждая из них придает особые свойства сплаву. Сталь выпускают различных марок и назначения.

Алюминий – основной компонент алюминиевых сплавов. Алюминий получают из бокситовых руд электролизом расплава солевых соединений в присутствии криолита, снижающего температуру плавления. Алюминий имеет низкую плотность (2200 кг/м³), он очень пластичный и мягкий. Известно, что на поверхности алюминия образуется тонкая, прочная оксидная пленка, что обеспечивает ему стойкость к атмосферным воздействиям, влиянию органических кислот, щелочей, аммиака и т. д. Стоимость алюминия в 3–4 раза выше жести, однако алюминий легче, так что удельная стоимость единицы массы продукции сопоставима.

Для производства алюминиевых труб используется алюминий А5-А7, т. е. содержащий 99,5%-99,7% чистого алюминия. Из деформируемых алюминиевых сплавов (Д) получают трубы, баллоны методами пластической деформации.

Деформируемые алюминиевые сплавы классифицируют на упрочняемые и неупрочняемые с помощью термообработки. Упрочняемыми деформируемыми сплавами алюминия являются дуралюмины марок Д1 и Д2 (цифры показывают номер сплава). Основным легирующим элементом данных сплавов – медь (3,8–4,8%); в сплаве содержатся также магний (0,4–2,3%) и марганец (0,4–0,8%). Легирующие элементы придают дуралюминам твердость, прочность и некоторую пластичность. Эти свойства закрепляются при термообработке. Для коррозионной стойкости листы из дуралюмина подвергают плакировке, т. е. покрывают слоем чистого алюминия с последующим нагревом и прокаткой.

К деформируемым алюминиевым сплавам, неупрочняемым термической обработкой, относятся сплавы алюминия с марганцем и магнием марок АМЦ (марганца до 1,8 %) и АМГ1 – АМГ6 (цифры показывают среднее содержание магния). Эти сплавы отличаются повышенной устойчивостью к механическим нагрузкам, коррозии. Для упрочнения поверхности сплава проводят нагартовку (отбивку).

Алюминий хорошо прокатывается в тонкую фольгу, которая применяется для производства полужесткой металлической упаковки и комбинированных материалов. Толщина алюминиевой фольги составляет от 10 до 200 мкм. При калибровании (прокатке через последнюю пару валов) прокатывают сдвоенные полосы фольги, поэтому внутренняя сторона их слегка матовая, а внешняя – с зеркальным блеском, но их свойства идентичны. Очень тонкая фольга имеет микроразрывы или трещины, эти отверстия делают ее проницаемой для паров воды и кислорода, поэтому требуется специальная обработка лаком. Алюминиевые сплавы используют для производства тары потребительской.

Металлическая потребительская тара: тубы, фольга и комбинированные материалы, лента, применяемая для производства тары и др. виды. К металлической транспортной таре относятся стальные бочки и канистры.

2.2.5. Эластомеры и резина

Натуральные и синтетические пластичные материалы и эластомеры, в основном, используются в качестве укупорочных средств или герметизирующих прокладок, уплотнителей и др.

Резиновые укупорочные изделия получают вулканизацией (поперечным сшиванием) макромолекулярных эластомеров с введением специальных

добавок. Эластомеры получают из природного или синтетического сырья в результате процесса полимеризации или поликонденсации.

Силиконовые эластомеры получают поперечным сшиванием линейного полисилоксана, который состоит из диметилсилокси-звеньев с небольшим количеством метилвинилсилокси-групп. Это прозрачный или полупрозрачный материал, практически нерастворимый в органических растворителях.

В составы резиновых смесей могут входить катализаторы (соли и оксиды металлов), красители, стабилизаторы, пластификаторы, наполнители, которые способны при миграции в растворы вызывать изменение качества препаратов и оказывать побочное действие на организм. Поэтому резиновые укупорочные средства для ЛС классифицируют на два типа: тип I – пробки, отвечающие самым строгим требованиям нормативной документации и тип II – пробки, имеющие механические свойства и используемые для специальных целей (например, для многоразового прокола), но не отвечающие требованиям типа I по химическому составу.

В настоящее время для герметичного укупоривания стеклянных флаконов и бутылок со стерильной продукцией используют фасонные пробки из специальных сортов резины (натурального или бутилового каучука), силиконов или комбинированных эластомерных материалов. Для того, чтобы обеспечить надежность уплотнения системы контейнер-пробка, размеры пробок должны соответствовать размерам стеклянных флаконов и колпачков. Пробки перед использованием специально обрабатывают с целью удаления с их поверхности механических частиц, серы, цинка и других веществ в соответствии с производственной документацией.

Резиновые пробки фиксируются на стеклянном контейнере с помощью алюминиевых колпачков (закатываемых или навинчиваемых с контролем вскрытия). Некоторые фирмы выпускают колпачки «Flip-Off» (состоящие из металлической основы с пластмассовой крышкой, защищающей участок введения иглы) и комбинированные колпачки «Combi Seals» (алюминий+пластик+эластомер).

2.2.6. Комбинированная тара

Достоинствами и недостатками этого вида тары служат базовые характеристики материалов, которые используются для производства комбинированной тары. Это пластмасса, стекло, металл, бумага и картон, в сочетании друг с

другом.

Представителем комбинированной тары может служить блистерная упаковка – это сочетание полимерной пленки с фольгой. Блистерная упаковка производится с двух рулонов: для жесткой подложки и материала для верха. Вначале формируется жесткая подложка: в полимерной пленке за счет контакта с нагретой пресс-формой образуются углубления. Затем из бункера по вибрирующим лоткам подаются таблетки, которые попадают в углубления подложки. После заполнения происходит термосваривание с покровной фольгой, одновременно происходит вырубка упаковок на дискретные части – пластинки. Использование блистерной упаковки имеет ряд преимуществ: гигиеничность, защита упакованного лекарственного препарата от внешнего воздействия, эстетические свойства, удобство ознакомления с лекарственным препаратом.

Комбинированную упаковку не стоит путать с комбинированным материалом, так как комбинированный материал представляет собой единую неразборную систему с различной по компонентному составу природой, а комбинированная тара изготавливается из двух или более различных материалов, представляющих собой единую конструкцию.

Таким образом, выбор вида и материала первичной упаковки определяется главным образом свойствами ЛВ и конструктивными особенностями самой упаковки с учетом ее экономичности. При этом одним из главных критериев оценки экономичности является материал упаковки, который должен не только выдерживать механические и другие нагрузки при ее заполнении, но и не изменять при этом своих свойств (цвета, формы, индифферентности, стерильности и т.д.) и свойств препарата. Способ упаковки должен быть в максимальной степени высокопроизводительным и механизированным, чтобы частично или полностью исключить риск загрязнения (контаминации) микроорганизмами, частицами или другими включениями.

2.3. ТЕХНОЛОГИЯ УПАКОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

2.3.1. Упаковка твердых лекарственных форм

Твердые лекарственные формы (ТЛФ) объединяют разнообразные ЛФ, которые предполагают различные виды упаковки. Возможные виды упаковки твердых лекарственных форм приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Лекарственная форма	Вид первичной и потребительской тары	Укупорочное средство
1. Порошки, гранулы, пеллеты	Банка из стекломассы с винтовой горловиной для лекарственных средств	Навинчиваемая пластмассовая крышка с пластмассовой ровной или отбортованной прокладкой с уплотнительными элементами или прокладкой картонной с двусторонним полиэтиленовым покрытием в зависимости от требуемой степени герметизации
	Полимерная банка для детской присыпки	Натягиваемая пластмассовая крышка, крышка с дозатором порошка
	Пакет из полимерных или комбинированных материалов (саше, стик)	Термосваривание или термосклеивание
2. Сборы, чаи, брикеты	Пакет из полимерных материалов, бумаги или фильтробумаги	Термосваривание или термосклеивание
	Пачка картонная	Склеивание
3. Таблетки, драже, капсулы, спансулы	Контурная безъячейковая и ячейковая тара	Термосваривание или термосклеивание
	Банка из стекломассы с винтовой горловиной для лекарственных средств	Навинчиваемая пластмассовая крышка с пластмассовой ровной или отбортованной прокладкой с уплотнительными элементами или прокладкой картонной с двусторонним полиэтиленовым покрытием в зависимости от требуемой степени герметизации.
	Полимерные контейнеры с контролем первого вскрытия	Захватываемая крышка с накатываемой резьбой и контролем первого вскрытия с пластмассовой прокладкой
	Пробирки пластмассовые, стеклянные, металлические	Пластмассовая пробка с уплотнительным элементом
	Полимерные дозирующие контейнеры типа «Пуш-топ»	
4. Пастилки, карамели, плитки, леденцы, резинки медицинские жевательные	Контурная безъячейковая и ячейковая тара	Термосваривание или термосклеивание
5. Суппозитории, pessarii, палочки, карандаши медицинские	Контурная безъячейковая и ячейковая тара	Термосваривание или термосклеивание
6. Пленки (глазные вставки)	Контурная ячейковая тара	Термосваривание или термосклеивание
7. Губки медицинские	Полимерные пакеты	Термосваривание или термосклеивание
	Стерильные стеклянные пробирки или флаконы	Пробки резиновые или эластомерные, колпачки алюминиевые или полимерные

8. Лиофилизированные порошки	Стерильные стеклянные ампулы или флаконы	Пробки резиновые или эластомерные, колпачки алюминиевые или полимерные
------------------------------	--	--

Порошки, гранулы. Современной упаковкой дозированных порошков и гранул являются плоские пакеты («стик» или «саше») из полимерных и комбинированных пленочных материалов, которые обеспечивают точное дозирование препаратов, удобство использования и современный товарный вид.

Пакеты изготавливают путем склеивания или сваривания. Сварные швы могут иметь выемки, зубчатые или пилообразные края, пилообразный шов для отрывных пакетов, лазерные насечки. Прочность швов пакетов должна быть не ниже 0,7 величины прочности пленки при растяжении. Для пакетов из комбинированных материалов она зависит от качества сварки и массы упаковываемой продукции.

«Саше» (от франц. “sachet” – «мешочек») – это плоский трех- или четырехшовный пакет. Порошки и гранулы могут упаковываться в «саше» размером: ширина – 25-50 мм, длина – 30-90 мм.

Технология упаковки. Пакет типа «саше» формируется из многослойных полимерных пленок или комбинированных материалов, в состав которых могут входить фольга, бумага и т.д. Для изготовления пакетов применяют пленку из ПЭ, ПВХ пластифицированного, эфиров целлюлозы, комбинированную ПЭ/целлофан, ПЭТФ/ПЭ, ПП/ПЭ, ПЭ/ПА/ПЭТ, фольга/ПЭ, ПЭ/фольга/ПЭ, бумага/ПЭ и др. Количество и свойства слоев (структура материала) определяются теми особенностями, которыми должен обладать упаковочный материал, и могут быть идеально подобраны для любого вида продукции.

Оборудование для упаковки в «саше» может быть как вертикальным, так и горизонтальным. После того как пакет сформирован, происходит его наполнение. В зависимости от свойств упаковываемого продукта, наполнение может производиться при помощи объемного или шнекового дозатора. Автоматы оснащаются дисковыми (стаканчиковыми), шибберными, шнековыми и вибрационными дозаторами. Последний этап – запайка пакета с образованием сварного шва. На пакете проставляется дата изготовления (термодата), проводится его отрезание и подача по конвейеру.

Упаковочная часть фасовочных автоматов, предназначенных для упаковки продуктов в пакеты из термосвариваемых материалов, отличается по типу изготавливаемого пакета, который бывает *объемным и плоским*.

Объемный пакет «подушечка» или упаковка «стик-пак» (рис.2.1, а) имеет три сварных шва.

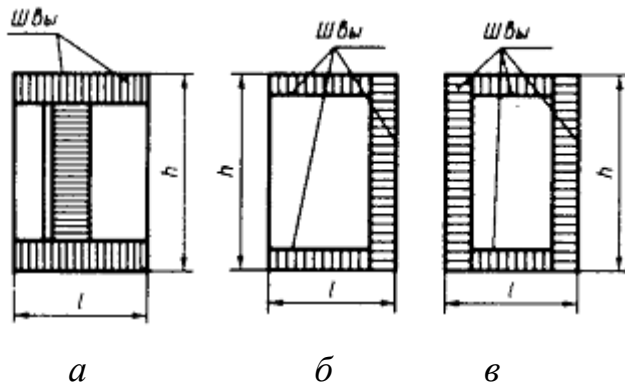


Рис. 2.1. Пакеты с прямым дном:
а – объемный; б, в – плоский

Для получения объемного пакета упаковочный материал сначала сворачивается в рукав с круглым или овальным сечением. Автомат периодического действия оснащен тянущими захватами в виде щипцов, протягивающими свернутый в рукав упаковочный материал.

Автоматы, образующие упаковку «стик-пак», выпускаются много-

ручьевого исполнения (рис. 2.2). Упаковочный материал с рулона 1 разматывается

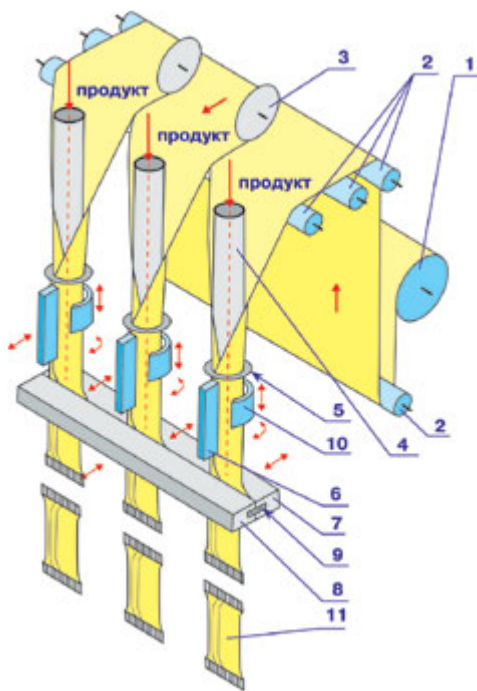
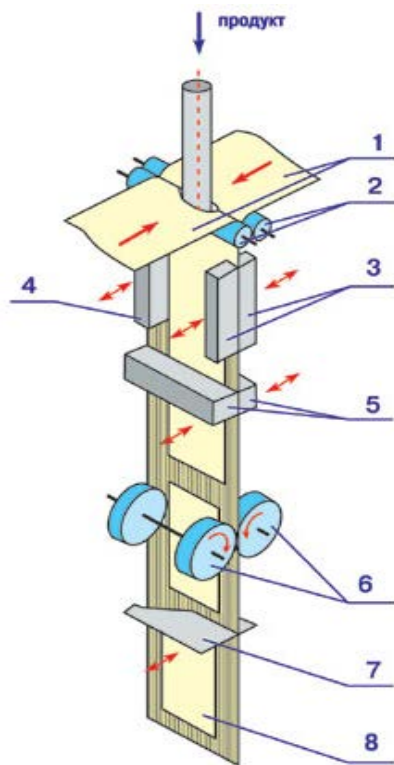


Рис. 2.2. Схема упаковочной машины периодического действия с тянущими захватами, образующей упаковку «стик»

через систему натяжных роликов 2, и дисковыми ножами 3 разрезается вдоль на полосы. Число полос и ручьев может достигать восьми и даже двенадцати. Каждая полоса сворачивается в рукав вокруг трубы продуктовода 4. Кольцо 5 предотвращает расхождение кромок упаковочного материала при сварке продольного шва рукава. Расположенные ниже губки продольной сварки 6, периодически прижимаясь к рукаву, производят сваривание кромок упаковочного материала, образуя продольные швы. Под нижним краем трубы 4 располагаются губки поперечной сварки (обычно одна пара на все ручки): задняя 7 и передняя 8. Сходясь, они сдавливают рукав и образуют поперечные швы. Встроенный в одну из поперечных губок (чаще заднюю 7) нож 9 отрезает готовый наполненный продуктом пакет 11. Когда губки 6

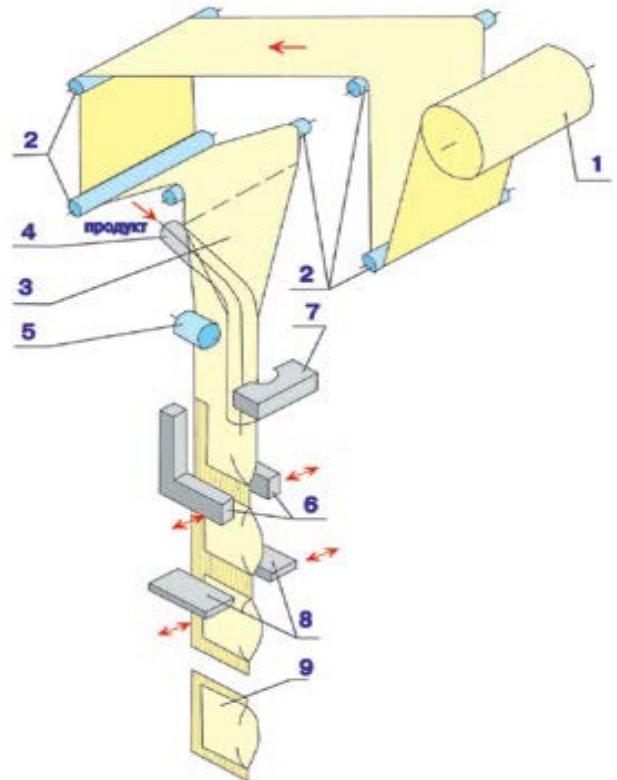
отведены, а губки 7 и 8 разведены, захваты в виде щипцов 10 накладываются на рукав и, двигаясь вниз, протягивают его на длину пакета. При последующем сведении губок створки щипцов разводятся, и щипцы поднимаются вверх, возвращаясь в исходное положение.

Плоский пакет (рис. 2.1 б, в) имеет три или четыре сварных шва. Плоский пакет образуется двумя способами: наложением друг на друга полос упаковочного материала или складыванием полосы вдвое. Наложение полос может осуществляться с одного или двух рулонов. А по направлению движения упаковочного материала автоматы первого типа бывают горизонтальными и вертикальными. Схема автомата, образующего пакет наложением полос, вертикального типа периодического действия представлена на рис. 2.3 а.



а

Рис. 2.3 а. Схема упаковочной машины вертикального типа периодического действия, образующей плоский пакет наложением полос с одного или двух рулонов



б

Рис. 2.3 б. Схема упаковочной машины вертикального типа, образующей плоский пакет складыванием полосы: 1 – рулон; 2 – ролики; 3 – пакетообразователь; 4 – труба; 5 – ролики протяжки; 6 – губки сварочные; 7 – прижим; 8 – ножи; 9 – готовый пакет; 10 – ролик складывающий торообразный; 11 – ролики складывающие

Две полосы упаковочного материала 1 (с одного или двух рулонов) после роликов 2 проходят мимо двух пар губок продольной сварки 3, 4 и одной пары губок поперечной сварки 5, которые периодически сводятся. При сведении губок на пакете образуются продольные и поперечные швы. Когда губки разведе-

ны, включаются ролики протяжки 6, которые протягивают полосу заполненных пакетов. В момент остановки роликов 6 нож 7 разрезает полосу, отделяя готовый пакет 8. Лицевая сторона пакета может центрироваться по фотометке, тыльная сторона пакета – «бегущий рисунок».

Образование *плоского пакета* складыванием полосы упаковочного материала также осуществляется на автоматах вертикального и горизонтального типа.

Схема работы такого автомата вертикального типа периодического действия следующая (рис. 2.3 б). Упаковочный материал с рулона 1 через систему натяжных роликов 2 поступает к пакетообразователю 3 со встроенной в него трубой продуктовода 4, где складывается вдвое. Ниже пакетообразователя 3 установлены ролики протяжки 5. Эти ролики, периодически включаясь, протягивают сложенный материал на необходимую длину. Далее по движению материала расположены сварочные губки L-образной формы 6, которые в момент остановки вращения роликов 5 сходятся и образуют продольный и поперечные швы пакетов. Одновременно со схождением губок 6 к трубе 4 подводится прижим 7, который фиксирует упаковочный материал, исключая выскальзывание продольных кромок материала из-под губок. В момент образования швов в пакет по трубе 4 поступает продукт. Ножи 8 делают разрез, отделяя наполненный пакет 9. Автоматы, представленные на рынке сегодня, отличаются немногим: отсутствует прижим; губки совершают не возвратно-поступательное, а качающее движение; вместо пакетообразователя может использоваться система складывающих роликов 10 и 11.

Схема упаковочной части автомата горизонтального типа периодического действия представлена на рис. 2.4. Упаковочный материал с рулона 1 через натяжные ролики 2 подходит к складывающему элементу 3 (в классическом исполнении – это треугольник, но сейчас встречаются элементы и иной формы, например, в виде буквы «Г»). С помощью него и складывающих роликов 4 материал складывается вдвое и протягивается на длину пакета периодически вращающимися роликами протяжки 5. Губки поперечной сварки 6, сходясь в момент остановки роликов 5, образуют поперечные швы. Далее устройство раскрытия 7 (часто это вакуумные присоски, но бывают и другие конструкции) разводит упаковочный материал в зоне между швами. Образовавшийся раскрытый карман помещается под трубу продуктовода. Запечатывающие губки 8, соединяясь, запечатывают пакеты 10, а ножи 9 разрезают их.

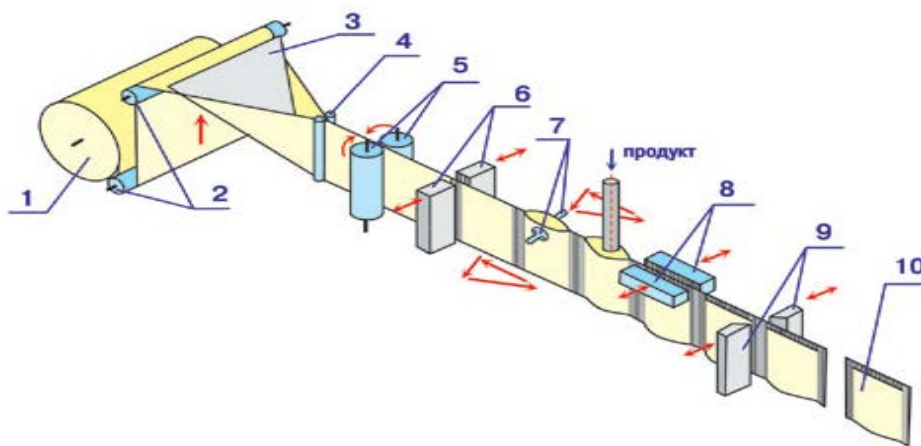


Рис. 2.4. Схема упаковочной машины горизонтального линейного типа периодического действия, образующей плоский пакет складыванием полосы с разрезанием наполненного пакета с тремя швами

Оборудование для производства упаковки «саше» поставляют на рынок компании Bosh, Mespack (Испания), Bossar (Испания), Парак, Laudenberg, Omag, Schmucker и др. Производительность достигает 380 пак./мин и зависит от фасуемого объема.

Полимерные контейнеры с контролем первого вскрытия К1 номинальной вместимостью от 12 до 80 мл предназначены для упаковки сыпучих лекарственных препаратов (рис. 2.5 а, б). Контейнеры комплектуются крышкой, обеспечивающей их герметичность и контроль первого вскрытия. Некоторые контейнеры имеют крышку с защитой от вскрытия детьми (рис. 2.5 в) и могут комплектоваться мерной ложкой объемом 5 мл (рис. 2.5 г).



а



б



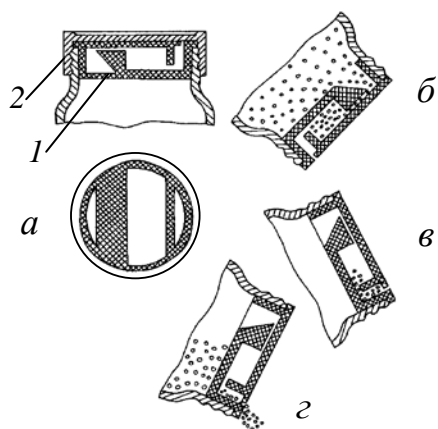
в



г

Рис. 2.5. Полимерные контейнеры: с контролем первого вскрытия К1 (а, б), типа К 1.2-20 комплектуются крышкой с защитой от вскрытия детьми (в), ложка мерная (г)

Некоторые фирмы выпускают упаковки с различными дозирующими устройствами для порошкообразных препаратов. На рис. 2.6 приведен дозатор для



порошка с фигурными перегородками, состоящий из пробки, вставленной в горловину емкости, содержащей препарат в виде порошка, и крышки с окном для выпуска дозы продукта из емкости, которая может закрываться дополнительно шторкой. Принцип работы дозатора, показывающий последовательность процесса дозирования представлен на рисунке.

Рис. 2.6. Дозатор для порошка с фигурными перегородками:

а – общий вид дозатора; б – первый поворот для засыпки промежуточной камеры; в – второй поворот для засыпки дозирующей камеры; г – третий поворот для выдачи дозы порошка; 1 – пробка с перегородками; 2 – герметизирующая крышка

Сборы, чай выпускают в картонных пачках или полимерных пакетах, **брикеты** – в бумажных пакетах, **растворимые чай** фасуют в пакеты из фильтр-бумаги. Более подробно о способах фасовки и упаковке сыпучих ТЛФ описано в главе 3.

Таблетки, капсулы, драже упаковывают в контурную тару, банки из стекломассы с винтовой горловиной, полимерные контейнеры. В качестве укупорочных средств для перечисленной тары

применяются навинчиваемые пластмассовые крышки, захватываемые крышки с накатываемой резьбой, пластмассовые пробки с уплотнительным элементом, металлические навинчиваемые крышки. Полимерная тара имеет разные модификации конструкций корпусов, различные виды амортизаторов и специальных дозаторов.

Наиболее часто используемый вид упаковки многих ТЛФ – **контурная ячейковая упаковка**, обеспечивающая надежное хранение препаратов и максимальную микробиологическую чистоту.

Технология упаковки. Автоматы для упаковки таблеток в одностороннюю **контурную ячейковую упаковку («блистер»)** из полимерной пленки и фольги делятся:

- 1) по способу подачи пленки: непрерывные и циклические;
- 2) по способу формирования: вакуумные; пневмовакuumные и с предварительной механической вытяжкой.

Пример первичной упаковки при непрерывном формировании представлен на рис. 2.7. Процесс осуществляется следующим образом. Пленка непрерывно сматывается с рулона, закрепленного в бабинодержателе 1, и поступает на вращающийся барабан 2 для вакуумного формирования, где сначала разогревается инфракрасными излучателями или электрическими нагревателями 3 до пластичного состояния, а затем с помощью вакуума присасывается к барабану, копируя его ячейки и принимая соответствующую форму. Далее пленка с отформованными ячейками поступает на позицию загрузки ячеек упаковываемыми изделиями из питателя 4. После загрузки осуществляется контроль заполнения ячеек. В случае обнаружения незаполненной ячейки упаковка выбраковывается на выходе из автомата. Затем пленка сверху покрывается алюминиевой фольгой. С помощью двух барабанов термосклеивания – холодного 5 (приводного) и горячего 6 (свободно вращающегося) – пленка склеивается с фольгой, сматываемой с рулона 7. Описанная часть автомата работает при непрерывной и равномерной подаче пленки. Следующие узлы автомата работают при периодической циклической подаче ленты, которая через петлеобразующий ролик поступает в вырубной штамп 8. При рабочем ходе вырубного штампа лента останавливается, и на участке между склеивающими барабанами и штампом образуется петля, которая при холостом ходе штампа выбирается. Готовые упаковки по лотку выходят с автомата, а отход ленты сматывается в рулон 9. В процессе маркировки на упаковку наносится номер серии и срок годности препарата.

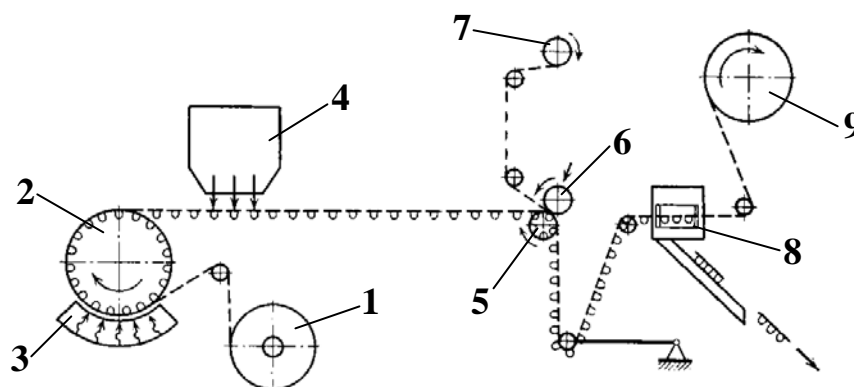


Рис. 2.7. Схема автомата непрерывного формирования

Автоматы для упаковки таблеток, капсул и других ТЛФ в одностороннюю контурную ячейковую упаковку выпускаются фирмами «Uhlmann» (Германия), «Marchezini Group», «САМ» (Италия). Компании «Ульманн», «САМ»

предлагают машины производительностью до 1200 блистеров в минуту, а также полные линии, включающие автоматы для упаковки продукции в блистеры, укладки блистеров в пачки с последующей укладкой пачек в гофрокороба в комплекте с паллетайзером, обеспечивающие технологические операции вплоть до отгрузки готовой продукции на грузовик.

На автоматической линии перед укладкой пачек в гофрокороба вначале формируется картонный короб, затем группируются пачки, укладываются в короб, клапаны которого закрываются и заклеиваются скотчем при помощи роликов. В упаковочной линии данные машины располагаются перед паллетайзером или паллетоупаковщиком.

Паллетайзер – оборудование, предназначенное для автоматического формирования груза на паллете. **Паллета** (поддон) – это пластиковая конструкция, предназначенная для складирования и транспортировки контейнеров, коробов и ящиков, перемещаемая грузоподъемным



Рис. 2.8. Общий вид паллеты

оборудованием. Поддон с товаром закрепляется крепежными ремнями (лентами), оборачивается термоусадочной или стретч-плёнкой на паллетоупаковщике. Паллета позволяет сделать любые операции с различными грузами более эффективными, безопасными и эргономичными (рис. 2.8).

Упаковка таблеток в контурную безъячейковую тару («стрип»-упаковка) до настоящего времени используется как наиболее рентабельная, технологичная и обеспечивающая высокие защитные, функциональные и потребительские свойства готовой продукции благодаря появлению новых видов упаковочных материалов и качественной полиграфии (рис. 2.9).



Рис. 2.9. Общий вид контурной безъячейковой упаковки

Распространенная ранее контурная безъячейковая упаковка из ламинированной бумаги заменена на упаковку в ПВХ пленку и/или фольгу, поскольку ламинированная бумага не удовлетворяет современным требованиям к сохранности препаратов (газо-, водо-, светонепроницаемости) на протяжении положенного срока.

Наиболее часто упаковывание в стрипы – плоские мягкие полосы – производится термосвариванием используемых материалов. Для получения контурной безъячейковой упаковки применяются автоматы горизонтального типа (рис. 2.10). Полоса упаковочного материала сходит с нижнего рулона 1 через натяжной ролик 2 и движется горизонтально. На нее помещаются таблетки. Вторая полоса упаковочного материала сходит с верхнего рулона 3 и накрывает нижнюю полосу с помощью роликов 4. Сварочные роторы 5 соединяют между собой полосы упаковочного материала вокруг таблеток, а роторы отрезки 6 с помощью ножей 7 отрезают готовую наполненную упаковку 8. Для упаковки таблеток в полосы-«стрип» используют фасовочно-упаковочные машины многих фирм: «Omag S.R.L.» (Омаг С. Р. Л., Италия), «Packservice», входящей в группу компаний Marchesini Group («Маркезини Групп», Италия) и др.

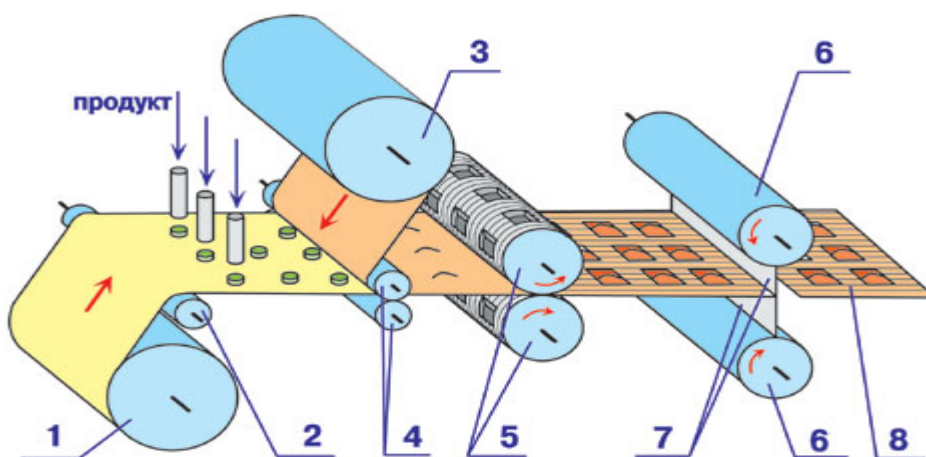


Рис. 2.10. Схема работы упаковочной машины горизонтального типа непрерывного действия, образующей контурную безъячейковую упаковку

Для механизации процесса *укладки контурных упаковок с ТЛФ в пачки* по 2, 3, 4 и 5 шт. и закрытия клапанов с нанесением серии и сроков годности предназначены горизонтальные картонирующие машины непрерывного действия и картонирующие машины шагового действия балконного типа.

Интересным видом первичной упаковки таблеток является дозирующий



полимерный контейнер «Пуш-топ», в котором компания «Санофи-Авентис» выпускает препарат Но-Шпа®. Для извлечения таблетки из контейнера следует нажать пальцем на крышку-клапан и таблетка выкатится на ладонь. При этом движение руки может быть незаметным, что важно для людей, не желающих показывать свое плохое самочувствие.

Таблетки упаковывают также **в стеклянные флаконы** с помощью автомата АФТ–500 (рис. 2.11.). Автомат состоит из следующих основных узлов: корпуса, загрузочного бункера, накопителя 1, счетного блока 2, блока лотков 3, транспортера 4, подающего и накопительного столов 5.

Таблетки загружают в бункер. Из бункера через окно с регулируемой заслонкой таблетки подают в накопитель, а из него в блок лотков. Таблетки с лотков отбираются зубчатыми дисками 6 счетного механизма, который получает сигналы от бесконтактного датчика 7, взаимодействующего со счетным диском 8.

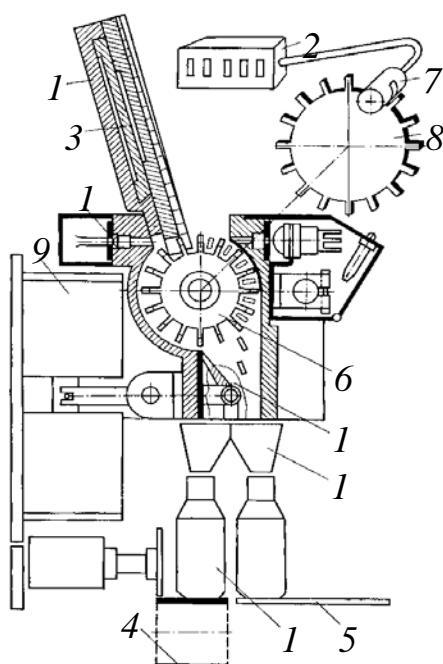


Рис. 2.11. Принципиальная схема автомата для фасовки таблеток в стеклянные флаконы (модель АФТ–500)

После отсчета заданного количества таблеток счетчик посылает сигнал в электрическую схему автомата, по команде которой сбрасывают электромагниты 9, меняющие положения направляющих флажков 10, и таблетки без остановки счетного механизма начинают наполнять через воронки 11 флаконы 12 второго ряда.

После заполнения второго ряда флаконов они заполняются, и операция отсчета повторяется. Наличие таблеток перед зубчатыми дисками 6 в каждом лотке контролируют фотоэлементы 13. Для подачи пустых флаконов на транспортер служат подающие и накопительные столы.

Для упаковки таблеток, драже и капсул используют также **пробирки металлические**, изготовленные из алюминия.

Укупорочные средства. В фармацевтической промышленности при упа-

ковке готовых лекарственных препаратов применяют в большинстве случаев пластмассовые укупорочные средства, изготавливаемые в соответствии с техническими условиями. НД предусмотрен выпуск: крышек винтовых для горловин стеклотары с резьбой; крышек, навинчиваемых на горловину флакона с резьбой, с фиксацией крышек на ее венчик, навинчиваемых на горловину с резьбой и с отверстием для дозирующего устройства.

Применяются полиэтиленовые крышки, с помощью которых обеспечивается контроль первого вскрытия (рис. 2.12). Такие крышки для укупорки контейнеров имеют два цилиндра с общим доньшком. Наружный цилиндр с внутренней стороны имеет выступ, а цилиндр, расположенный ниже него имеет сквозную перфорацию для отделения отрываемой части, с помощью которой обеспечивается контроль первого вскрытия. По ее целостности потребитель может быть уверен, что упаковка не вскрывалась.

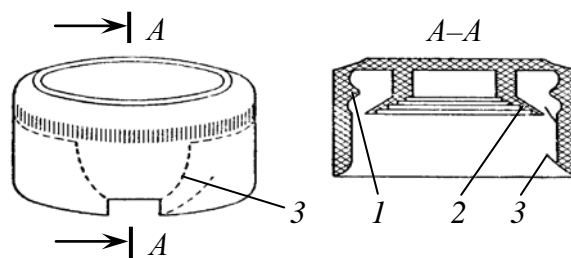


Рис. 2.12. Крышка с контролем первого вскрытия:

1 – выступ для удержания крышки; 2 – отгибаемая коническая гофрированная часть; 3 – надрезы для облегчения вскрытия

Существуют крышки, натягиваемые на горловину флакона без уплотнительного и с уплотнительным элементом (рис. 2.13); пробки с дном и уплотнительным фланцем, пробки с уплотнительным фланцем для стеклотары. К приведенным выше крышкам и пробкам изготавливаются прокладки ровные, с выступами и с уплотнительным элементом.

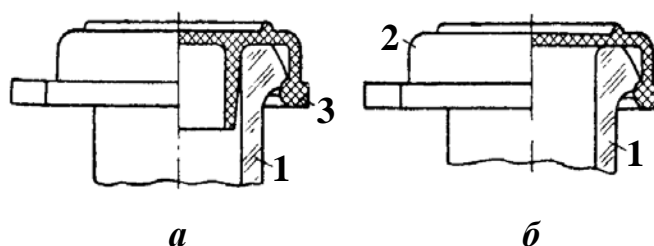


Рис. 2.13. Укупорка крышкой натягиваемой:

a – с уплотнительным элементом; *б* – без уплотнительного элемента;

1 – флакон; 2 – крышка натягиваемая без уплотнительного элемента; 3 – крышка натягиваемая с уплотнительным элементом

Кроме пластмассовых укупорочных средств применяются четыре типа алюминиевых колпачков типа К-4, закатываемых на резьбовой горловине стеклотары. После закатки колпачок, охватывающий снизу буртик флакона, создает

замковую часть, которая служит для контроля первого вскрытия.

Суппозитории, пессарии, овули, палочки и др. упаковывают в контурную упаковку из ПВХ (ячейковую) или фольги (безячейковую). Способы упаковывания и применяемое оборудование описаны в главе 17.

Упаковки для **стерильных ТЛФ** должны обеспечивать герметичность и гарантировать стерильность в течение всего срока хранения, предусмотренного НД.

2.3.2. Упаковка мягких лекарственных форм

Возможные виды упаковки мягких лекарственных форм (МЛФ) приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Лекарственная форма	Вид потребительской тары	Укупорочное средство или метод укупоривания
1. Мази, кремы, пасты, гели, линименты	Алюминиевая туба для медицинских мазей	Пластмассовый бушон
	Банка из стекломассы для лекарственных средств	Навинчиваемая пластмассовая крышка с пластмассовой или картонной прокладкой с двусторонним полиэтиленовым покрытием
2. Глазные мази	Алюминиевая туба для медицинских мазей	Конусный удлиненный рифленый пластмассовый бушон
3. Пластыри	Контурная тара	Термосваривание или термосклеивание
	Банка пластмассовая или стеклянная из темного стекла	Навинчиваемая пластмассовая крышка с прокладкой и с двусторонним полиэтиленовым покрытием
	Пенал	Полимерная пробка
	Пачка картонная	Склеивание
4. Горчичники	Пакеты бумажные или полимерные	Склеивание или термосваривание или термосклеивание

Мази, пасты, гели, линименты упаковывают в алюминиевые или пластмассовые тубы (рис. 2.14), банки из стекломассы с винтовой горловиной или из стеклодрота с треугольным венчиком. Недостатком банок является контаминация поверхности содержимого при его отборе.

Предпочтительно использование металлических необратимо сжимаемых туб с внутренним лаковым покрытием, защитной мембраной и латексным кольцом. Алюминиевая туба практически полностью исключает возможность окисления продукта, потому что позволяет сократить до минимума контакт продукта с воздухом. Защитная мембрана служит для контроля первого вскры-

тия, обеспечивая целостность продукта до первого использования. К преимуществам туб также относятся прочность, легкость, гигиеничность, удобство в использовании, возможность доставать продукт небольшими порциями.



Рис. 2.14. Общий вид тубы с бушоном

Алюминиевые тубы бывают цилиндрической или конической формы. У конических туб диаметр плеча меньше, чем хвостовой части. Цилиндрические тубы выпускаются вместимостью 2-460 мл. Конические тубы вместимостью от 5 до 245 мл.

Тубы алюминиевые для медицинских мазей изготавливаются двух типов: обычные и с удлиненным носиком. Оба типа туб выпускаются различных объемов от 16 до 136 см³, а для туб с носиком предусмотрены меньшие объемы: 4,8 – 13,5 см³. Внутренняя поверхность туб покрыта защитным лаком для избежания взаимодействия продукта со стенками, а наружная – декоративной водостойкой эмалью, на которую наносят маркировку. Номер серии наносят путем теснения на хвостовик тубы при ее запечатывании.

Для укупорки туб выпускают бушоны из ПЭ, реже из ПС, ПП: *много-*

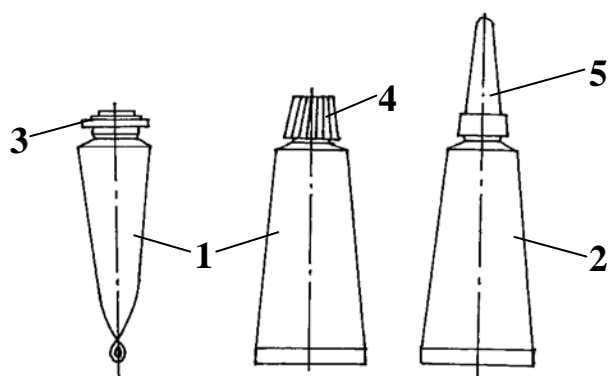


Рис. 2.15. Применяемые виды

туб и укупорочные средства к ним:

1 – туба обычная; 2 – туба с удлиненным носиком; 3 – бушон граненый; 4 – бушон рифленый; 5 – бушон удлиненный

гранные, конусные удлиненные рифленые; конусные без рифления для обычных туб и бушоны, удлиненные для укупорки туб с носиком (рис. 2.15). Если в состав мази входят антибиотики, ядовитые или легко окисляющиеся вещества, то их часто дозируют в мелкой фасовке или в упаковке для разового использования.

При наличии мембран подбирается бушон с выступом для ее пробивки – для открывания тубы (рис. 2.16).

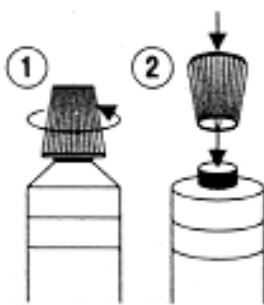


Рис. 2.16. Открывание тубы с мембраной

Упаковки для *назальных, ушных, глазных, ректальных и вагинальных* мягких лекарственных препаратов должны снабжаться соответствующими аппликаторами.

За последние годы созданы различные устройства для дозированной выдачи содержимого туб. Примером такого устройства может служить упаковка, состоящая из основной и дозировочной камер с клапаном между ними. При открывании выпускного отверстия клапан прикрывает подачу продукта из основной камеры в дозировочную.

Технология упаковки. Расфасовывают МЛФ машины, которые состоят из следующих основных узлов: клапанно-поршневого дозатора и бункера. Все узлы и привод смонтированы в корпусе. Производительность регулируют изменением передаточного числа клиноременной передачи. Величину дозы регулируют, изменяя величину хода поршня. Поршень дозатора получает возвратно-поступательные движения от привода через эксцентрик. Открывают кран дозатора, заполняют емкость (тубу или банки и т.д.).

Как правило, все современные машины управляются PLC при помощи панели управления (touch screen). Машины стандартно оснащены иглой с передовой бескапельной системой.

После наполнения тубы открытый ее конец герметично зажимается. Различаются двойная фальцовка (занимает около 14 мм), тройная (19 мм), согнутая двойная (18-20 мм), гребневый замок (22-25 мм). Для особенно текучих продуктов на внутреннюю сторону хвостовой части тубы наносится латексное покрытие (10-15 мм). При сильном сжатии резина склеивается, затем хвост зажимается.

Практически всегда туба покрывается белой грунтовочной эмалью, иначе при печати алюминий «возьмет» слишком много краски. Иногда эмалируют, плечи тубы. Еще один вариант дизайна – гофрированные круги. Но чаще всего

плечи полируют, однако алюминий окисляется на воздухе и со временем все равно становится матовым.

Недостаток алюминия – низкая сопротивляемость механическому воздействию. Алюминиевая туба мнется, не восстанавливает форму после надавливания.

Упаковки для **стерильных МЛФ** должны обеспечивать герметичность и гарантировать стерильность в течение срока хранения, предусмотренного НД.

Упаковка пластырей и горчичников. В зависимости от агрегатного состояния пластыри упаковывают в контурную упаковку, картонные пачки или пеналы, пластмассовые или стеклянные банки из темного стекла. Горчичники упаковывают в бумажные или полимерные пакеты. Технология упаковки приведена в главе 18.

2.3.3. Упаковка жидких лекарственных средств

Жидкие лекарственные формы (ЖЛФ) отличаются большим разнообразием форм и видов тары и упаковки. Возможные виды упаковки ЖЛФ приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Лекарственная форма	Вид потребительской тары	Укупорочное средство или метод укупоривания
1. Нестерильные ЖЛФ (растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, настойки, экстракты, соки, бальзамы, эликсиры, ароматные воды)	Флакон из стекломассы с винтовой горловиной для ЛС	Навинчиваемая пластмассовая или алюминиевая крышка с пластмассовой пробкой
	Бутылка для пищевых жидкостей	Металлическая навинчиваемая крышка с пластмассовой пробкой
2. Капли (назальные, ушные и другие дозируемые ЖЛФ)	Флакон-капельница	Полиэтиленовая пробка-капельница с навинчиваемой пластмассовой крышкой
3. Глазные капли	Тюбик-капельница для глазных капель	Термосваривание
	Флакон-капельница	Полиэтиленовая пробка-капельница. Резиновая или эластомерная пробка, алюминиевый колпачок. К флакону прилагается пробка-капельница полимерная
4. Спреи	Полимерный или стеклянный флакон	Клапанно-распылительное устройство непрерывного действия или дозирующий клапан
5. Аэрозоли	Металлический, стеклянный или комбинированный аэрозольный	Клапан нажимной непрерывного действия или дозирующий клапан

ТЕХНОЛОГИЯ УПАКОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

	баллон с покрытием	
6. Клеи кожные и медицинские	Флакон из стеклотрота или стекломассы для ЛС	Резиновая или эластомерная пробка, алюминиевый или полимерный колпачок
7. Лекарственные средства для инъекций, инфузий и имплантаций	Стеклянная ампула для ЛС	Запайка капилляра ампулы
	Флакон из стеклотрота или стекломассы для ЛС	Резиновая или эластомерная пробка, алюминиевый или полимерный колпачок
	Бутылка стеклянная для крови и кровезаменителей	Резиновая или эластомерная пробка, алюминиевый или полимерный колпачок
	Ампула полимерная	Термосваривание
	Полимерный флакон	Термосваривание или евро-колпачок типа pull-off
	Шприц-ампула полимерная	Термосваривание
	Мягкий пакет-контейнер	Термосваривание
	Карпула-картридж	Силиконовый или резиновый плунжер и резиновая дентальная пробка и металлический колпачок
	Преднаполненный шприц	Силиконовый или резиновый плунжер

Фармацевтические растворы и экстракционные препараты. Нестерильные ЖЛФ выпускаются во флаконах из стекломассы с винтовой горловиной, стеклянных банках и бутылках для пищевых жидкостей, во флакон-капельницах.

Для дозирования жидкостей в стеклянные флаконы используются различные способы, выбор которых зависит от заданных условий проведения процесса дозирования и наполнения и от свойств жидкости. Жидкие лекарственные препараты с небольшим коэффициентом вязкости можно дозировать и по объему, и по уровню наполнения.

Для фасовки жидкостей используют автоматы с дозаторами. Фасовочно-дозировочные машины классифицируют на: *роторные* и *линейные*. Большинство современных машин для фасовки жидкостей, относятся к машинам роторного типа и состоят из следующих узлов: станина с расположенными на ней устройствами; вращающегося бака для приема жидкости с разливочными приборами или дозирующими устройствами и поплавковой системой, поддерживающей при дозировании постоянный уровень жидкости в баке; распределительного и подающего механизма, обеспечивающего равномерную и синхронную подачу тары для наполнения и удаления ее после наполнения; вращающегося стола с подъемными столиками. Подъемные столики расположены на одной оси с

дозаторами и служат для опускания и подъема тары при разливе.

В отечественной фармацевтической промышленности применяются несколько типов машин: универсальная фасовочная машина УФМ для жидких и вязких лекарственных препаратов, машина модели Ц2176 для фасовки жидких препаратов, автомат модели 3061 для фасовки больших доз жидких и вязких препаратов. Принцип работы автомата модели 3061 с дозирующим цилиндром и со свободным бесштоковым поршнем приведен на рис. 2.17.

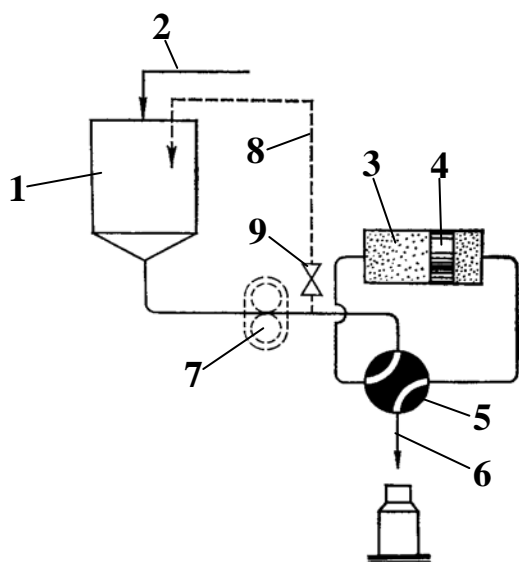


Рис. 2.17. Схема работы дозатора автомата (модель 3061): 1 – расходный бак, 2 – штуцер подачи сжатого воздуха, 3 – дозирующий цилиндр, 4 – плавающий поршень, 5 – золотниковый переключатель, 6 – штуцер дозатора, 7 – насос, 8 – переливная труба, 9 – клапан

От электродвигателя 1 через вариатор 2 с реактивным моментом движение передается транспортеру 3, который перемещает флаконы вдоль автомата. Толкателем 4 от пневмоцилиндра 5 пустые флаконы устанавливаются под штуцером 6 дозатора. Жидкость из дозатора 7 через золотниковый клапан 8 от насоса 9 дозируется во флаконы. Дозу регулируют, вращая винт 10, ограничивающий ход поршня. Наполненные флаконы подаются на стол-наполнитель и далее на укупорку, которая происходит на машинах карусельного типа непрерывного действия модели Ц2156. Эта машина работает следующим образом. Флаконы, наполненные жидкостью, по одному подаются через транспортер через шнек-разделитель на карусель загрузочной

звездочкой. На горло флакона опускается патрон, в котором находится пластмассовая крышка, предварительно поданная туда по лотку вибропитателя, крышка навинчивается. Разгрузочная звездочка захватывает укупорочный флакон и передает на транспортер автомата для наклейки этикетки модели Ц2159.

Для герметичной упаковки ЖЛС применяется *полимерный контейнер с насадкой К2* номинальной вместимостью 115 мл. Контейнер комплектуется колпачком и насадкой для направленного введения ЛС.

Для упаковки ЖЛФ часто используются банки винтовые полимерные с контролем первого вскрытия (БВП и БВП1) вместимостью 100, 115, 125 мл, а также флаконы винтовые полимерные с контролем первого вскрытия (ФВП и

ФВП1) вместимостью от 10 до 250 мл, которые могут использоваться и для сыпучих ЛС. Они производятся из ПЭТФ методом литья с последующим раздувом на одношаговых растягивающе-выдувных машинах модели ASB-50 MB фирмы Nissei (Япония). Банки и флаконы комплектуются крышкой, обеспечивающей герметичность банок и контроль первого вскрытия. Банки БВП и флаконы ФВП имеют цилиндрическую форму корпуса, банки БВП1 имеют прямоугольную или квадратную форму корпуса, флаконы ФВП1 имеют прямоугольную (плоскую) форму корпуса. Внешний вид полимерных упаковок для ЖЛФ приведен на рисунке 2.18.













К2-115	БВП1-100	БВП-115 (Тип 2)	БВП-115	БВП1-125	ФВП-10-18
					
ФВП-25-18	ФВП-30-18	ФВП-55-20	ФВП-55-18	ФВП-200	ФВП1-250
					

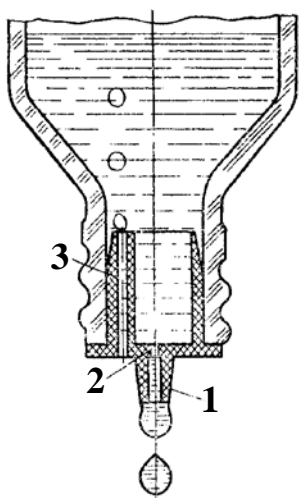
Рис. 2.18. Типы полимерных контейнеров для ЖЛС

Флаконы ФВП-10-18, ФВП-25-18, ФВП-30-18, ФВП-55-18 комплектуются пробкой-капельницей и крышкой укупорочно-навинчиваемой с контролем первого вскрытия. Флакон типа ФВП1-250 комплектуется дополнительно насадкой (дозатором) и декоративным колпачком.

Для упаковки *густых и сухих экстрактов* используют широкогорлые банки полимерные и из темного стекла, а также пакеты полиэтиленовые двухслойные вместимостью 1-50 кг.

Капли. Для жидких и вязких лекарственных препаратов в фармацевтической промышленности выпускаются упаковки, оснащенные дозирующими устройствами. Метод капельного дозирования применяется для доз, величина которых не превышает 1 мл, а для больших доз используется принцип объемного дозирования, что особенно важно при применении сильнодействующих сердечных препаратов, глазных, назальных и ушных капель и т.д.

Известно, что вытекание жидкости из сосуда возможно при замещении ее



воздухом. Капельница должна иметь два отверстия и необходимо соблюдение условия разности гидростатического давления во флаконе между отверстиями вытекания и прохождения воздуха. Наиболее благоприятная скорость откапывания должна не превышать двух капель в секунду. Капельница с центральным каплеобразованием изображена на рис. 2.19. Она изготовлена в виде цилиндрического корпуса с фланцем, воздушный канал расположен на внутренней стенке корпуса вдоль его цилиндра, и ограничен его высотой, а жидкостной канал выполнен в трубке, отходящей от центра фланца наружу. Такая конструкция пробки-капельницы обеспечивает ей ряд преимуществ – наличие определенной поверхности каплеобразования на торце жидкостной трубки и вертикальное положение фланца при откапывании позволяет достичь высокой точности дозирования.

Рис. 2.19.
Капельница с центральным каплеобразованием:

1 – каплеобразующая трубка,
2 – отверстие для истечения жидкости, 3 – воздушный канал

Существуют капельницы с принудительным каплеобразованием. Крышка-капельница изготовлена из эластичного материала, а ее корпус легко сдавливается пальцами.

При пользовании обрезают конец носика и сдавливанием производят откапывания. Для обеспечения точности дозировки некоторые флаконы могут иметь градуированную пипетку с отметками количества капель. Комбинированные капельницы применяют для глазных капель, флаконов с жидкими лекарственными средствами.



Рис. 2.20. Элементы упаковки для стерильных и нестерильных ЛП
капельного дозирования

В настоящее время широкое распространение получили капли, выпускаемые в мягких полиэтиленовых флаконах. Их недостатком является сложность точного дозирования лекарственного вещества, которая зависит от степени сжатия флакона: чем сильнее нажим, тем интенсивнее выделяется раствор, вплоть до появления струи. Возможность выделения раствора частыми каплями или струйно повышает риск передозировки лекарственного средства и развития побочных реакций.

Именно эти характеристики стали ключевыми при создании нового ассортиментного брэнда «*удобные капли*». Благодаря тому, что флакон имеет более жесткие стенки, выделение вещества струйно или частыми каплями практически исключено, ведь для этого требуется весьма существенное усилие. Для получения капли достаточно просто легко нажать на дно флакона (для удобства потребителей в этой области предусмотрено специальное углубление для пальца). Одно нажатие – одна капля.

Кроме точности дозирования, позволяющей предупредить передозировку, «удобные капли» имеют целый ряд дополнительных преимуществ. Так, флаконы изготовлены из специального полупрозрачного матового пластика, пропускающего гораздо меньше световых лучей, чем обычное стекло и прозрачный полиэтилен. Это обеспечивает дополнительную защиту раствора от света, ведь воздействие этого фактора способствует разрушению, а значит, и потере фармакологической активности лекарственных веществ, сокращению их сроков годности. В то же время, в отличие от полностью непрозрачных емкостей, в таких флаконах хорошо определяется уровень жидкости, что позволяет пациенту контролировать количество оставшегося препарата. Визуальный контроль за количеством препарата во флаконе важен для того,

чтобы заблаговременно позаботиться о повторном приобретении лекарственного средства, ведь очень многие капли пациентам приходится применять достаточно длительное время. И, наконец, в препаратах бренда «удобные капли» предусмотрен контроль вскрытия флакона, являющийся показателем его целостности и герметичности.

На фармацевтическом рынке появились упаковки, когда в вертикальном положении флакона раствор распыляется в виде спрея, в горизонтальном положении флакона – в виде струи, в перевернутом положении – в виде капель.

На рис. 2.21 представлен удобный дозатор, который состоит из крышки,

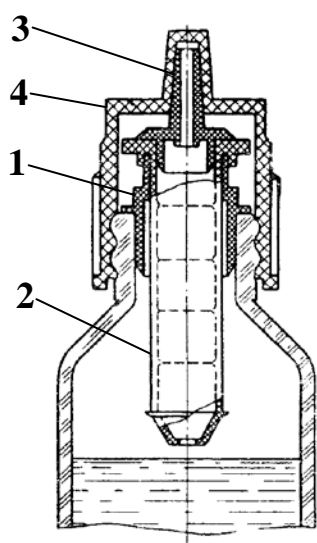


Рис. 2.21. Поршневой дозатор пробка с отверстием для:

1 – поршня; 2 – выдвижной поршень-дозатор; 3 – насадка с выпускным отверстием; 4 – герметизирующая крышка

пробки и подвижного поршня со шкалой. Крышку свинчивают с горловины сосуда, за фланец выдвигают поршень на требуемую высоту, затем переворачивают бутылку на 180° и возвращают поршень в исходное положение. Под действием избыточного давления из сосуда через поршень выдается доза жидкости, равная по объему части поршня, который вводят внутрь сосуда. После выдачи дозы сосуд возвращают в начальное положение и герметизируют его навинчиванием крышки на горловину сосуда. Этот затвор-дозатор служит как укупорочное средство, где объем дозы постоянен независимо от вязкости дозируемой жидкости. Данный дозатор гарантирует высокую точность дозирования ЛС.

При большой дозе целесообразно применять объемные дозирующие устройства, обычно прикладываемые к упаковке, такие как дозирующие ложечки, мензурки и различные автоматические дозирующие устройства.

Лекарственные препараты под давлением. К этой группе относятся ЛС в аэрозольной упаковке и спреи. ЛС в виде *спрея* упаковывается в стеклянную или полимерную герметичную или негерметичную упаковку с распылительным устройством или специальным клапаном (механическим микродозатором), позволяющими выдавать содержимое в виде аэрозоля (рис. 2.22).

Аэрозоли упаковывают в герметичные алюминиевые и комбинированные баллоны, а также в стеклянные аэрозольные баллоны с защитным полимерным покрытием на основе ПВХ. Аэрозольная упаковка снабжена различными вида-

ми клапанно-распылительной системы, в том числе и для дозированной выдачи лекарственного средства из аэрозольного баллона. Строение аэрозольной упаковки, получение и требования к ней описаны в главе 19.



Рис. 2.22. Элементы упаковки для ЛП в форме спреев и аэрозолей

Лекарственные средства парентерального и офтальмологического назначения. Для упаковки лекарственных средств для парентерального и офтальмологического применения используется разнообразная однодозовая и многодозовая первичная тара (контейнеры стеклянные и полимерные), а также укупорочные средства (пробки из натуральных и синтетических пластичных материалов или эластомеров, алюминиевые или пластмассовые колпачки).

Ассортимент тары для парентеральных лекарственных средств:

Ампулы – тонкостенные стеклянные контейнеры шести типов вместимостью 1, 2, 3, 5, 10, 20 и 50 мл, которые после заполнения продукцией герметизируют с помощью запаивания. Содержимое ампул извлекается только один раз после вскрытия ампулы. В последние годы инъекционные ЛС помещают в *ампулы полимерные, шприц-ампулы* из полимерных материалов вместимостью 0,5, 1, 2 мл; *карпулы-картриджи* стеклянные и полимерные вместимостью 1,5 – 3,0 мл, *преднаполненные шприцы*.

Флаконы – более или менее толстостенные контейнеры с плоским или вогнутым дном, с корпусом разнообразной формы, резко переходящим в горловину, предусмотренную для укупоривания крышкой или пробкой. Содержимое флакона можно извлечь отдельными порциями за один или несколько раз. Раз-

личают *флаконы стеклянные* для инсулина и общего назначения вместимостью 5, 10, 15, 20, 30 мл (рис. 2.23) и *флаконы полимерные (ФП)*, которые получают из ПП методом экструзии с последующим раздувом. Флаконы должны выдерживать термическую стерилизацию при температуре 120 °С или другие виды стерилизации.



Рис. 2.23. Флаконы стеклянные общего назначения и для инсулина

Бутылки стеклянные для крови и компонентов крови, инфузионных и трансфузионных препаратов с гладкой горловиной вместимостью 50, 100, 250, 500 мл и с винтовой горловиной вместимостью 50, 100, 250, 500, 1000, 2000 мл. Укупориваются пробкой из специальных сортов резины или эластомеров с герметизацией колпачком из алюминиевой фольги или пластмассы.



Рис. 2.24. Бутылки стеклянные для крови и компонентов крови, инфузионных и трансфузионных препаратов

Гибкие (мягкие) контейнеры

– пакеты полимерные для водных инфузионных растворов восьми типов номинальной вместимостью 100–1000 мл используются совместно с устройствами для вливания инфузионных растворов (рис. 2.25). Изготавливаются с одной и с двумя присоединительными трубками из экструдированной ПВХ пленки методом сварки токами высокой частоты. Производятся в «чистых» помещениях класса С. На поверхность



Рис. 2.25. Контейнеры полимерные для водных инфузионных растворов

контейнеров методом тиснения наносится маркировка в соответствии с требованиями НД. Могут поставляться в комплекте с укупоркой – пробкой-фитинг в собранном виде с резиновой пробкой и колпачком из алюминиевой фольги.

Некоторые фармацевтические предприятия выпускают инфузионные растворы в мягких пакетах-контейнерах из многослойной полипропиленовой пленки «Propyflex», которая имеет значительно меньше ограничений, как в токсикологическом, так и технологическом аспектах.

Глазные лекарственные средства могут изготавливать:

- в *стеклянных флаконах* вместимостью 5, 10 мл;
- полимерных *флаконах-капельницах* 5, 10 мл;
- полимерных *тюбик-капельницах* вместимостью 1,5, 2, 5 мл.

Стеклянную тару изготавливают на стекольных заводах согласно НД. Полученные стеклянные контейнеры подлежат обязательному промыванию, высушиванию или стерилизации перед их наполнением лекарственными препаратами. Для подготовки стеклотары применяются разные способы мойки, описанные в главе 20 «Лекарственные средства парентерального применения».

Для герметизации сосудов наиболее часто используют запайку с помощью газовых горелок (для стеклянных ампул), термосваривание (для полимерных ампул, шприц-ампул, гибких пакетов) и укупорочные средства: резиновые или эластомерные пробки фасонные (рис. 2.26) и алюминиевые или пластмассовые колпачки с контролем первого вскрытия, которые закатываются или на-

кручиваются (для карпул, флаконов, бутылок и гибких контейнеров).

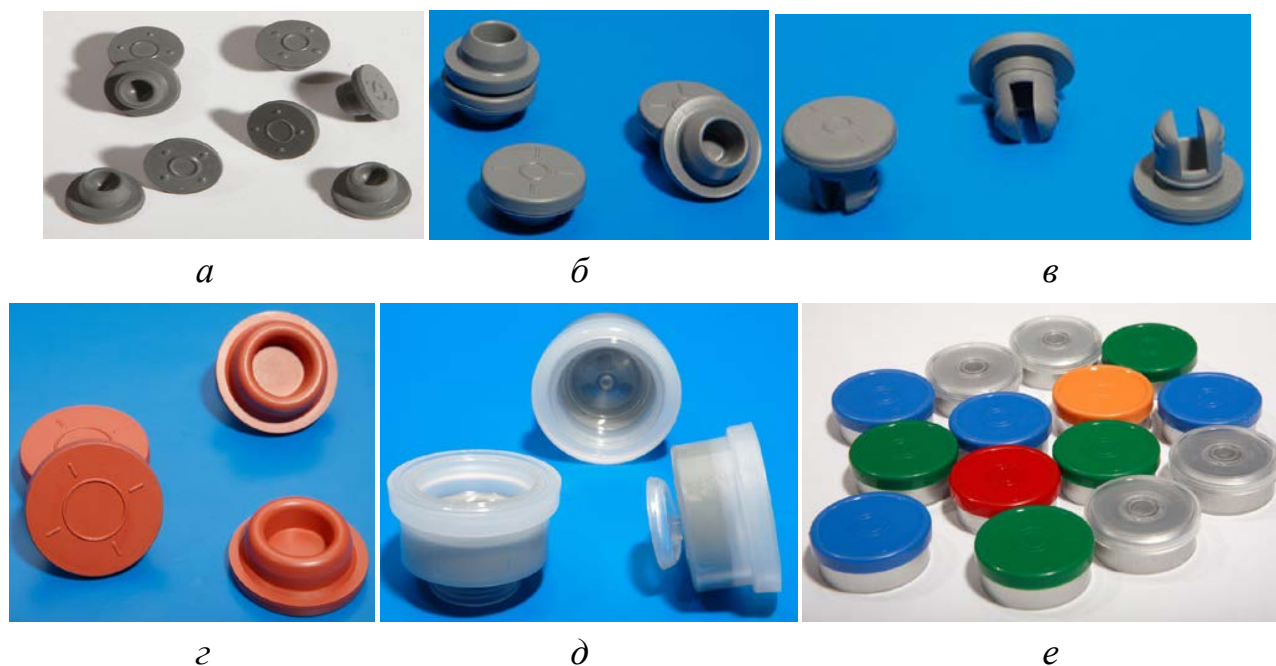


Рис. 2.26. Общий вид пробок и колпачков:

а – пробка резиновая «инсулиновая» для укупорки флаконов; *б* – пробка резиновая для укупорки флаконов общего назначения с гладким горлом; *в* – пробка для лиофилизации; *г* – пробка резиновая диаметром 34 мм для инфузий в стеклянных контейнерах с гладким горлом ; *д* – евро-колпачок типа pull-off; *е* – колпачок медицинский алюминиевый с контролем первого вскрытия типа flip-off

Евро-колпачок типа pull-off состоит из внешнего и внутреннего полипропиленовых колпачков и резинового диска из полиизопрена. Внутренний колпачок контактирует с лекарственным препаратом. Внешний колпачок является защитным барьером от механических примесей и микроорганизмов. Во время процедуры инъекции верхняя защитная крышка срывается, открывая доступ к резиновому диску, который прокалывается иглой. Колпачки такого типа обычно используются для укупорки гибких пакетов с портами-патрубками (HARD Infusion ports) или для укупорки пластиковых бутылок для инфузионных лекарственных средств.

Отличительные особенности евро-колпачка типа pull-off: хорошая свариваемость с пластиком инфузионных бутылок и портами мягких пакетов; отличные упаковочные характеристики и показатели герметичности, не требует предстерилизационной очистки, хорошее сочетание с лекарственными препаратами и низкий уровень содержания растворяющихся в препаратах веществ, хорошие свойства при прокалывании. Данная продукция не требует

очистки и может быть сразу использована в чистых помещениях.

Полимерные упаковки для парентеральных и офтальмологических препаратов. Для фармацевтического производства и офтальмологии большой интерес представляют различные контейнеры из пластических масс. Пластические контейнеры могут вырабатываться из одного или нескольких полимеров, не содержащих вредных для организма веществ, которые могут экстрагироваться в помещенные в них жидкости или оказывать токсическое действие.

В связи с широким внедрением полимерных упаковок в производство парентеральных и офтальмологических лекарственных средств разработаны и принципиально новые технологии их получения. Большой интерес представляет *технология BFS (Blow-Fill-Seal) «выдувание – наполнение – герметизация»*. Это рациональный способ упаковки растворов парентерального назначения и глазных капель, при котором в течение одного непрерывного технологического цикла происходит формирование первичных полимерных упаковок из стерильного (или нестерильного) термопластического гранулята, автоматическое наполнение стерильным раствором, герметизация и нанесение необходимой маркировки, делений, кодовых обозначений на емкости методом горячего (рельефного) теснения.

Среди разнообразных способов переработки полимерных материалов для фармацевтической промышленности наиболее широко представлены экструзионные методы формирования и литьем под давлением. Экструзионный процесс осуществляется путем *экструзионно-выдувного формирования* полых полимерных изделий с помощью выдувных агрегатов, в которых происходит многогнездовое формирование емкостей, в частности ампул, из одной экструзионной заготовки с оформлением винтовых горлышек и емкостей, служащих для наполнения их растворами лекарственных веществ.

По данной технологии выпускают продукцию известные зарубежные фирмы: «Rommelag ag» (Швейцария), компании «Brevetti Angela S.r.l.» (Италия), «PLUMAT» (Германия), «Luxun International Group» (Китай) и др.

Рассмотрим принцип работы автомата формовки и наполнения полимерных ампул (тюбик-капельниц) производства фирмы Brevetti Angela s.r.l. (Италия) и термопластавтоматов для литья колпачков и канюль.

Цикл начинается с загрузки в приемный бункер термопластавтомата стерильного полиэтиленового гранулята и подачу его в приемную воронку конструкционного узла, где с помощью разогретого экструзивного шнека гранулы

уплотняются, пластифицируются и под давлением передаются к головке формовочного рукава, откуда горячий расплав выходит в виде 5 рукавов. Формовку изделий производят при температуре зон обогрева 180-200 °С. В головки формовочных рукавов по специальному патрубку подают стерильный сжатый воздух под давлением 0,5 – 0,8 МПа, чтобы при выходе из нее рукав не слипался, а внутренняя часть получаемой ампулы (тюбика) была стерильна. Часть рукава отрезается ножом и попадает в пресс-форму, охлажденную холодной водой до 6 °С, где помощи сжатого воздуха происходит выдувание корпусов ампул.

Одновременно в полученную емкость через питатель и дозатор подают жидкое лекарственное средство. При наполнении контейнера содержащийся в нем воздух выводится через выходной канал. При контакте с жидкостью стенка контейнера мгновенно затвердевает, а пресс-форма закрывается, одновременно формируя горлышко емкости (если это необходимо), и герметично укупоренный контейнер сходит с установки.

Пресс-форма автомата устроена таким образом, что с помощью передвижения по направляющим производится автоматическое перемещение в зону формирования ампул (начало цикла). Режим изготовления полимерных ампул или тюбиков задается программой, которая устанавливается при помощи пульта управления.

Оборудование для технологии выдувание-наполнение-герметизация, используемое в производстве продуктов, подлежащих стерилизации на завершающей стадии, должно устанавливаться в окружающей среде не ниже класса D. Такое же оборудование, используемое при асептическом производстве и имеющее зону класса А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере класса С, причем должна быть применена оболочка, соответствующая зонам типов А/В.

Но изготовление полимерных контейнеров на другом типе оборудования требует их стерилизации. Обязательной стерилизации должны подвергаться полимерные капельницы, шприцы, канюли со шприцевой головкой и защитные колпачки.

При стерилизации изделий из полимерных материалов следует учитывать возможные изменения свойств этих материалов под действием факторов стерилизации. Неправильно выбранный метод стерилизации приводит к существенным изменениям эксплуатируемых свойств полимеров в результате сложных процессов послестерилизационного старения. Для защиты полимерного изде-

лия от неблагоприятных (чаще разрушающих) условий стерилизации и других видов переработки в состав полимера вводят различного рода низкомолекулярные соединения, в том числе стабилизаторы, которые придают готовому изделию комплекс необходимых потребительских свойств.

В последнее время часто применяется структурная стабилизация полимеров, которая не требует введения в них химических добавок. Для полимеров медицинского назначения такой прием, построенный на воздействии на полимер ионизирующего излучения в вакууме, является перспективным, поскольку он позволяет снизить интенсивность процессов окисления, которые проходят в полимерной матрице, без введения в нее химических антиоксидантов.

Методы структурной стабилизации широко применяются для радиационной модификации полиэтилена и позволяют в необходимом направлении изменять его физико-химические, тепло- и электрофизические свойства, релаксационную и химическую стойкость, долговечность и т.д.

После радиационной обработки полиэтилен приобретает «эффект памяти», впервые описанный Чарлсби (1962). Этот эффект состоит в свойстве полимера «запоминать» определенное состояние, при котором он был облучен. Далее можно деформировать или растягивать этот образец до другого состояния, однако при нагревании он снова восстанавливает изначальную форму и размеры. Повышенная радиация и температура усиливают и ускоряют способность полиэтилена восстанавливаться при деформировании, при этом увеличивается его прочность.

Изделия из полимерных материалов, как правило, требуют применения **способов холодной стерилизации**. Это объясняется тем, что большинство полимеров медицинского назначения чувствительны к действию высоких температур, которые могут вызывать разные изменения их механических и физико-механических свойств. Наиболее перспективными способами стерилизации подобных материалов является использование ряда химических соединений, которым присуще в газообразном состоянии стерилизующее действие, а также разные виды ионизирующего излучения.

Использование газов для стерилизации лекарственных препаратов называется *газовой стерилизацией*, которая имеет определенные преимущества:

- позволяет стерилизовать медицинские изделия в конечной упаковке, полученной из любых полимерных материалов;
- способна обеззараживать растворы с терморлабильными веществами;

Однако этот метод не лишен и недостатков. В связи с тем, что все используемые газы являются токсичными для человека, необходимо тщательно придерживаться правил техники безопасности. Кроме того, медленное удаление стерилизующих газов диктует необходимость длительной аэрации стерилизованных объектов (от нескольких часов до 6-7 суток). Некоторые исследователи предложили для ускорения процесса десорбции газов многократное вакуумирование стерилизованных объектов.

К числу используемых газов принадлежит этиленоксид, бромометил, пропиленоксид, глутаровый альдегид, озон, β -пропиолактон и др.

В последние годы в качестве стерилизационного газа часто используется этиленоксид. Одной из причин широкого использования этиленоксида при стерилизации полимерных изделий является его исключительно высокая способность к диффузии в полимерные материалы, что позволяет стерилизовать готовые изделия в герметичной упаковке. По своим технологическим и экономическим показателям стерилизация этиленоксидом успешно конкурирует с ионизирующим излучением, при чем в отличие от него этиленоксид практически не влияет на физико-химические свойства контейнеров. На этом принципе работают газовые стерилизаторы, например «ЕТО» (Италия), «Etovenom» (Чехия) и др.

Однако этиленоксид взрывоопасный и вследствие своей высокой реакционной способности может реагировать со стабилизаторами в разнообразных полимерных композициях, изменяя их свойства. Поэтому при проведении газовой стерилизации необходимо включать в полимерную матрицу стабилизатор, который бы не только имел свойства антиоксиданта, но и «охранял» полимер от химического влияния стерилизующего агента. Для снижения взрывоопасности в этиленоксид вводят углекислый газ в соотношении 9 : 1.

Наряду с газовой стерилизацией в фармацевтическом производстве используют и другие методы холодной стерилизации: радиационную, стерилизацию токами ВЧ и СВЧ, ультразвуковую и др.

Радиационная стерилизация, наряду со значительными технологическими преимуществами по сравнению с другими видами холодной стерилизации имеет и отрицательные стороны, такие как процессы деструкции, окисления, трансформации двойных связей и другие структурные изменения в молекулах полимеров, что влияет на функциональные характеристики пластмасс, которые в свою очередь определяют возможность использования их для изготовления конкретного изделия. Этот вид стерилизации полимерных упаковок

для лекарственных препаратов также требует для своего осуществления значительных производственных площадей, энергетических и материальных затрат на специальное оборудование, источники изотопов, подготовку квалифицированного персонала.

При *ВЧ- и СВЧ-стерилизации* следует учитывать, что при неоднородном объекте за счет неодинаковой электропроводности его отдельных частей достигается разная глубина воздействия (прогрева), а поэтому не гарантируется полная стерильность.

При выборе полимерного материала контейнера для лекарственных препаратов производители должны иметь гарантии того, что он во всех отношениях отвечает типовому образцу и в составе материала не происходит каких-либо изменений. Необходимо периодически подвергать образцы продукции исследованию с помощью физических методов (определение показателя текучести расплава, температуры размягчения, твердости, относительной плотности, инфракрасного спектра, показателя преломления) и химических анализов пластмасс (определение веществ, которые экстрагируются растворителями, примесей металлов, используемых в качестве стабилизаторов и др.).

Водные извлечения упаковок испытывают на кислотность или щелочность, присутствие окисляющих веществ, содержание разных ионов, величину сухого остатка. Особенное внимание уделяется проницаемости пластмасс относительно паров растворителя и газов, поскольку важно, чтобы растворы не становились более концентрированным при хранении и не загрязнялись веществами из окружающей среды. Кроме того, проводят биологические и токсикологические исследования.

В последние годы появились публикации исследований о незначительной миграции некоторые компоненты (чаще всего пластификаторов) поливинилхлорида в полиионные инфузионные растворы и воду для инъекций после стерилизации. Эти исследования могут сократить или расширить применение некоторых полимеров, но существенно не повлияют на стремительное развитие использования полимерных материалов для упаковки стерильных лекарственных форм.

Маркировка стеклянной и полимерной тары. Полученные ампулы и флаконы с лекарственными средствами для парентерального применения маркируют краской глубокой печати, тонкодисперсной струей (каплеструйная технология), наклеиванием самоклеющихся этикеток, рельефным тиснением на

полимерные контейнеры.

Вторичная упаковка стерильных ЛС. Ампулы и флаконы с ЛС для инъекций с нанесенной маркировкой запаковывают в картонные коробки, контурную тару или пачки с дальнейшей укладкой их в транспортную тару в соответствии с НД. В зависимости от количества и вместимости потребительской тары коробки должны иметь перегородки, ячейки или гнезда.

Шприц-ампулы и тубик-капельницы с ЛС могут быть упакованы в картонные коробки, пачки, полимерные пеналы, контурную тару или фольгу.

Для упаковки ампул выпускаются автоматы, которые предназначены для изготовления десятиместных картонных коробок с гофрированными вкладышами, укладки в них ампул, вместимостью 1–2 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл, с одновременным печатанием надписей на ампулах, закрыванием коробок и их обандероливанием. Это машины линейного типа, непрерывного действия (рис. 2.27).

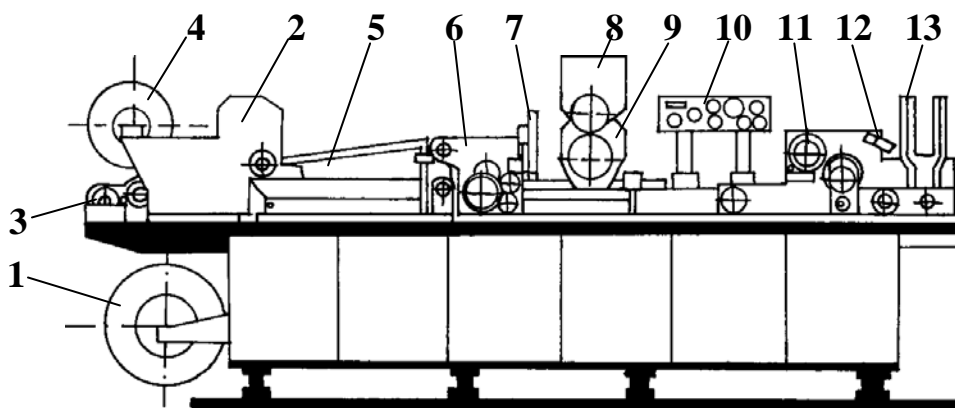


Рис. 2.27. Автомат для упаковки ампул в десятиместные картонные коробки
(модель Ц2123)

Картонная лента подается на рулон 1 и проходит через клеевую ванну 3, где на нее наносятся полосы клея, для приклеивания гофрированного вкладыша. Затем перфорированные ножи механизма 2 наносят на ленту рифловки будущих сгибов, а ролики клише механизма печати накатывают паспортные данные в виде рельефных оттисков. Одновременно с бобины узла 4 в механизме формирования гофры 5 подается бумажная лента для изготовления гофрированного вкладыша. В этом механизме формируется гофра, нижняя часть которой встречается с гладкой смазанной клеем картонной лентой корпуса коробки. Далее обе ленты продвигаются вместе, и корпус коробки склеивается с гофрированной лентой. В зону склейки через калорифер подается теплый

воздух. Склеенная комбинированная лента проходит через механизм резки 6 и разрезается на заготовки коробки. При помощи упоров коробки продвигаются по направляющим к механизму укладывания палочек 7. Затем коробки проходят под барабаном механизма 8, который укладывает в гнезда ампулы, с нанесенными на них паспортными данными. Паспортные данные на ампулы наносятся механизмом 9 на пути движения ампул от загрузочного бункера к коробке. Заполненные коробки проходят через две пары гибочных роликов 11, которые закрывают коробки по линиям сгибов. Закрытые коробки попадают в зону транспортера-ускорителя под вакуумный барабан механизма для подачи бандеролей 12. Этот механизм захватывает бандероли из бункера и накладывает их на коробки. На пути движения из бункера к коробке на бандероль наносятся полоски клея. Коробка с бандеролью продвигается к механизму обандероливания 13, где концы бандероли перегибаются под прямым углом и обклеиваются торцы коробки. Коробки вынимают из бункера по мере накопления. Управление автоматом осуществляется от пульта 10. Производительность этих автоматов 700-1200 уп/час.

Кроме этого выпускаются автоматы для упаковки ампул в полимерную пленку и фольгу. Этот автомат производит одностороннюю контурную ячейковую упаковку для ампул, вместимостью 1 и 2 мл. Ориентировочная температура формовочного барабана +70°C, а барабана термосклейки – +180°C. Производительность его 3000 уп/час (5 ампул в упаковке). В этом случае в качестве материала для упаковки используется пленка ПВХ с температурой пластификации не выше +20°C, толщиной 0,3 мм, шириной 180 мм, рабочим диаметром 250-500 мм, посадочным диаметром 70 мм и фольга алюминиевая печатная, ламинированная, толщиной 0,03 мм, шириной 175 мм, диаметром 250 мм, посадочным диаметром 70 или 30 мм.

Имеется автомат для упаковки ампул вместимостью 1 мл в полимерную пленку (модель 570). Автомат предназначен для маркировки и упаковки ампул вместимостью 1 мл в контурную ячейковую тару из полимерной пленки и покровного материала. Автомат смешанного типа, выполняет непрерывное формование ячеек в пленке, загрузку ее ампулами, термосклеивание, маркировку и вырубку готовых упаковок (рис. 2.28.).

Автомат работает следующим образом: пленка ПВХ поступает на формующий барабан, где размягчается нагревателем и формируется при помощи вакуума.

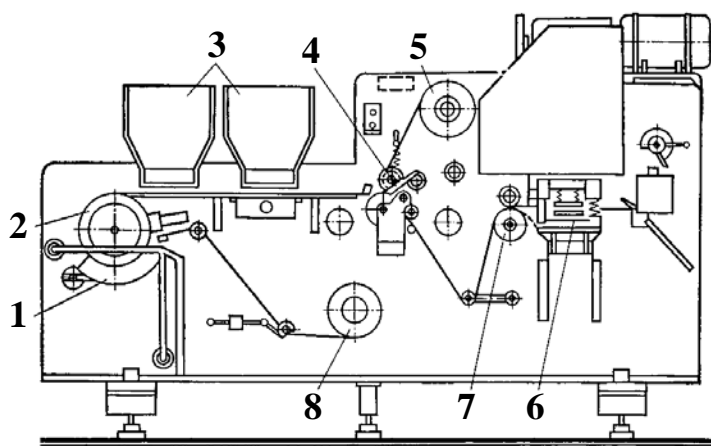


Рис. 2.28. Автомат для маркировки и упаковки ампул вместимостью 1 мл:

1 – нагреватель; 2 – формующий барабан; 3 – бункеры; 4 – устройства для нанесения серии; 5 – бабинодержатель фольги; 6 – вырубной пресс; 7 – падающий ролик; 8 – бабинодержатель пленки

Отформованная пленка проходит под устройствами для маркировки ампул, где одновременно осуществляется загрузка ампул в ячейки пленки и запечатывание покровным материалом при помощи валков термосклеивания. На склеенное полотно горячим тиснением наносится серия и срок годности препарата и полотно подается в штамп, вырубаящий из ленты готовые упаковки, которые укладываются в два магазина, а отходы поступают в специальную тару.

2.3.4. Упаковывание в групповую упаковку

Групповое упаковывание одинаковых упаковочных единиц осуществляется вручную или на автомате в конце технологической линии. Наиболее распространенным является групповое упаковывание в коробки или ящики из гофрокартона. Коробки поступают в магазин автомата в виде плоских заготовок, сложенных стопкой, собираются, заполняются и закрываются со скоростью до 35 коробок в мин., после чего они поступают к устройству заклеивания скотчем или клеем и далее – к этикетировочному устройству или принтеру, который наносит этикетку по боковым сторонам у торца коробки. Это обеспечивает идентификацию продукции по двум сторонам независимо от ориентации на складе.

При небольшом объеме выпуска транспортная тара может собираться и заполняться в автоматическом режиме, но с ручными операциями заклейки и этикетирования. Один оператор, использующий ручные приспособления, может обрабатывать 15–20 коробок/мин. в течение смены (в зависимости от массы продукта).

2.4. МАРКИРОВКА УПАКОВОК

Упаковки с лекарственным средством должны иметь четкую маркировку со следующей информацией:

1. Страна-производитель.
2. Предприятие-производитель, его товарный знак, юридический адрес (иногда указывается даже телефон, факс).
3. Разработчик ЛС (если он не совпадает с производителем).
4. Название препарата на латинском и украинском или русском языках (для Украины). Латинское название должно иметь более мелкий шрифт, чем название на украинском или русском языках.
5. Состав препарата (указывается концентрация действующих компонентов и перечисляются все вспомогательные вещества), объем упаковки, активность, дозировка.
6. Назначение препарата (для инъекций, наружное и т.д.).
7. Номер регистрационного удостоверения, состоящего из буквенного кода Украины «UA», за которыми после косой черты следуют четыре цифры порядкового номера ЛС в Государственном реестре, потом по две цифры обозначений каждой новой лекарственной формы и каждой новой дозировки конкретного ЛС.
8. Предохраняющие надписи («Стерильно», «Применять по назначению врача», «Препарат токсичен» и т.д.).
9. Номер серии, состоящий из цифр, где четыре последних означают месяц и год выпуска данной продукции, а предшествующие – производственный номер.
10. Условия хранения.
11. Срок годности. В сведения о сроках годности римскими цифрами обозначается месяц, арабскими – год.
12. Штрих-код.

Маркировка должна быть четкой и такой, чтобы ее трудно было фальсифицировать. Требования к графическому оформлению маркировки регламентируются НД.

Товарный знак – это любое название, символ, рисунок или их комбинация, используемые для обозначения товаров производителя, отличающие их от товаров конкурентов. Право на товарный знак охраняется законом. Регистрация

товарного знака действует в течение 10 лет.

Для инъекционных ЛС, когда нельзя всю информацию разместить на ампулах, допускается минимальная информация в объеме пунктов 4, 7, 8, 9, 11.

При наличии достаточного места, а также на вторичной упаковке ведущие фирмы размещают и инструкцию по применению.

Согласно Приказу МЗ Украины штрих-код лекарственного средства должен быть нанесен на вторичную упаковку, а при ее отсутствии — на первичную упаковку. Однако штрих-кодированию не подлежат товары, на упаковке которых невозможно произвести эту процедуру из-за малого размера.

Штриховое кодирование лекарственных препаратов позволяет организовать эффективный контроль за их прохождением от предприятия-изготовителя до аптеки, идентифицировать фальсифицированный товар. Наводя луч сканера на штрих-код, нанесенный на упаковке лекарственного средства, можно определить его уникальный номер, с помощью которого получают информацию, находящуюся в сопроводительной документации или компьютерной базе (наименование, форму выпуска, дозировку, страну-производитель, регистрационный статус, перечень серий лекарственного средства, запрещенных к реализации и к медицинскому применению в Украине, и основания такого запрета).

Штриховой код (ШК) – это последовательность темных и светлых полос, отображающая некоторую информацию в удобном для считывания техническими средствами виде. Различают линейные и двухмерные символы штрих-кодов.

Двухмерные штрих-коды используют для кодирования большого объема информации (до нескольких страниц текста). Расшифровка такого кода проводится в двух измерениях (по горизонтали и по вертикали) (рис. 2.29 а).



Рис. 2.29. Примеры двухмерного (а) и линейного (б) (с указанием структуры кода EAN-13) штрих-кодов

Линейными называются штрих-коды, читаемые в одном направлении (по горизонтали), которые позволяют кодировать небольшой объем информации (до 20-30 символов – обычно цифр) (рис. 2.29 б).

В Украине ШК присваивает *Ассоциация товарной нумерации Украины «ДжиЭс1 Украина» (GS1 UKRAINE)*. Ассоциация автоматической идентификации «ЮНИСКАН/ГС1 РУС», которая является официальным представителем в Украине Международной ассоциации GS1 (Global System), образованной на основе Европейской (European Article Numbering Association – EAN) и Северо-Американской (Uniform Code Council – UCC) ассоциаций товарной нумерации.

В Европейских странах и Украине для идентификации продукции применяется система EAN (European Article Numbering – «Европейский артикул»), в США и Канаде – нумерация UPC (Universal Product Code – «Универсальный код продукции»).

Штриховой код EAN представляет собой сочетание штрихов и пробелов разной ширины с набором цифр от 0 до 9 внизу. Самый узкий штрих или пробел принимается за единицу толщины – модуль. Другие штрихи и пробелы составляют два и три модуля, т.е. две или три толщины самого узкого штриха или пробела. Каждая цифра кода EAN представляет собой сочетание двух штрихов и двух пробелов. Существует несколько стандартов штриховых кодов, наиболее распространенным среди них является EAN-13, обозначение которого состоит из тринадцати цифр.

В ШК (см. рис. 2.29 б) *первые слева 3 цифры* – это код страны, в которой в региональном представительстве ассоциации GS1 был зарегистрирован и выдан данный код (например, 383 – GS1 Словения, 460–469 – ГС1 РУС, 482 – GS1 Украина и т.д.), т.е. первые цифры не всегда обозначают страну производства. Например, если фирма Великобритании, производящая лекарства, запрашивает регистрационный код для своей продукции в «ДжиЭс1 Украина», то она может получить «украинский» номер 482. Предприятие-производитель само определяет, в какую Национальную организацию вступать. О том, где произведен препарат, должна быть надпись на упаковке, например: изготовлено в Великобритании. *Следующие 4 цифры* в штриховом коде – код предприятия-изготовителя, присвоенный Национальной организацией, *еще 5 цифр* – порядковый номер продукции внутри предприятия. *Последняя цифра* – контрольная, используемая для проверки правильности считывания кода сканером. После цифр может быть знак товара, изготовленного по лицензии – « > » .

Контрольная цифра подлинности товара рассчитывается по следующему алгоритму. Складывается сумма четных разрядов, умноженная на 3, и сумма нечетных разрядов (без контрольного числа). Контрольное число равно разности между окончательной суммой и ближайшим к ней большим целым числом, кратным 10.

Например, для кода 4 8 2 3 0 0 2 2 0 7 7 0 С получаем:

сумма четных разрядов $8+3+0+2+7+0=20$, $20 \cdot 3 = 60$,

сумма нечетных разрядов (без контрольного числа) $4+2+0+2+0+7=15$;

$60+15 = 75$, $80-75 = 5$. Таким образом, $C = 5$.

Если окончательная сумма – число, кратное 10, то контрольная цифра равна нулю.

Признаками, по которым можно определить поддельный товар, являются следующие: нарушение правил места нанесения ШК, неверное контрольное число, плохое цветовое исполнение и качество печати, несоответствие перечню кодов, зарегистрированных в GS1.

Место нанесения ШК. Коды размещаются на задней стороне упаковки в правом нижнем углу или на боковой стенке упаковки. На мягких упаковках выбирают место, где штрихи будут параллельны дну упаковки. ШК не должен размещаться там, где уже есть другие элементы маркировки (текст, рисунки).

Правильность контрольной цифры можно определить с помощью сканера или самостоятельно (как указано выше). Несоответствие контрольной цифры может свидетельствовать о технической ошибке при наборе ШК либо о фальсификации ШК.

Цветовое исполнение отдельных элементов ШК должно быть черным, синим, темно-зеленым или темно-коричневым; цвет пробелов – белым; допускаются желтый, оранжевый, светло-коричневый. Не допускается применение любых оттенков красного и желтого цветов для штрихов, так как они не считываются сканером.

Качество печати ШК визуально не должно вызывать сомнений: штрихи должны быть однородными по окраске, контрастными, без расплывчатости или светлых точек внутри штрихов.

Соответствие перечню кодов, зарегистрированных в GS1. Несоответствие первых трех цифр ШК зарегистрированным может служить признаком фальсификации товара.

2.4.1. Современные технологии маркировки продукции

Современные стандарты оформления продукции предъявляют высокие требования к качеству маркировки. А технологическое развитие влечет за собой оптимизацию учетно-контрольных систем. Во всем мире тратится значительные финансы на создание и внедрение все более совершенных систем контроля качества продукции, идентификации товаров, логистики.

В связи с этим возникает необходимость многоуровневой маркировки выпускаемых товаров: от первичной упаковки до паллеты. Применительно к каждому этапу этого процесса, существует свое оборудование и метод маркировки. Ранее для этих целей применялись, так называемые, штамповка, засечка, тиснение (выдавливание). Некоторые из этих методов до сих пор существуют. Однако около 20 лет назад в мире стали появляться новые технологии, которые продолжают развиваться.

На сегодняшний день наиболее распространенными способами маркировки являются:

1) ***Использование контактных кодировщиков*** (англ. contact coders). Способ простой: упаковка движется по конвейеру к узлу машины, который выполняет роль штамповщика.

Надпись на стеклянные ампулы на некоторых заводах наносят *краской глубокой печати*. Этот способ маркировки ампул имеет определенные недостатки. С увеличением количества влаги в воздухе время высыхания краски повышается. Весной и осенью на этих стадиях возникают задержки, поскольку повышается число бракованных ампул. Они заново перебиваются, сушатся и снова маркируются, а это связано с определенными затратами труда и времени. Кроме того, в последнее время увеличились попытки фальсификации препаратов, поскольку краска глубокой печати легко смывается спиртом.

Более оптимальным методом маркировки первичных упаковок следует считать *наклеивание самоклеющихся этикеток* с помощью специальных автоматов производительностью около 400 – 450 этикеток/мин. (72 – 90 тыс./час), использующих различный формат этикеток (минимальная высота – 10 мм, максимальная – 60 мм). Такие автоматы выпускаются различными фирмами Италии, Германии, Англии и др.

В последнее время нанесение маркировки на полимерные контейнеры осуществляют *методом рельефного (горячего) теснения*, что гарантирует высокую степень защиты упаковок от возможных подделок.

2) **Каплеструйная технология** (англ. ink-jet или continious ink-jet – CIJ).

Различают каплеструйные принтеры малых знаков и принтеры больших знаков (DOD – технология).

С помощью каплеструйных принтеров малых знаков наносится краткая переменная информация: дата выпуска, срок годности, идентификационные данные (номер серии, номер продукта, в том числе штрих-код) товарной единицы. Преимущества каплеструйной технологии:

- качество (символы видны четко и держатся устойчиво);
- скорость (информация наносится на упаковку за доли секунды);
- гибкость (можно оперативно сменить данные и шрифт);
- универсальность (каплеструйный метод позволяет маркировать поверхность любой формы и практически любой материал – бумагу, картон, пластик, стекло, пленки (ПЭ, ПП, ПВХ), алюминий и др. металлы).
- относительная дешевизна оборудования;
- низкая стоимость расходных материалов и эксплуатации оборудования.

Этот метод существенно отличается, например от термоспособа, при котором требуется использовать более дорогие картриджи и недешевый этикеточный материал.

Однако имеется ряд недостатков:

- относительная ограниченность информации. С помощью принтеров малых знаков можно нанести не столь большой объем информации, по сравнению, например, с термоспособом;
- необходимость использования расходных материалов;
- каплеструйное оборудование не очень простое по своей конструкции.

При каплеструйной маркировке используют принтеры (например, Image S7), которые наносят информацию небольшого объема на серию продукции, движущуюся по конвейеру (рис. 2.30). Поэтому печать должна происходить максимально быстро, символы должны быть четкими, а краска – устойчивой и быстросохнущей. Каплеструйная технология используют различные виды краски (чернил). Есть обычные чернила, отвечающие стандартным условиям хранения товара, а есть чернила со специальными свойствами: устойчивые к дневному свету, к различным процессам обработки поверхности, в том числе и температурной. Существуют чернила невидимые или меняющие цвет. Например, до процесса стерилизации надпись имеет один цвет, а после – другой. Это



Рис. 2.30. Принтер Imaje S7 наносит маркировку при высокой скорости движения конвейера

ленных букв или знаков. Все это происходит без контакта с упаковкой на расстоянии 10 – 50 мм.

Если команды на печать нет, то все капли снова возвращаются назад в систему и циркулируют в принтере (отсюда название: *англ.* continuous – «непрерывный»). Именно такой способ не дает чернилам засохнуть внутри устройства (по свойствам они быстросыхшаемые), но чернила мгновенно высыхают на поверхности упаковки.

3) **Лазерная маркировка** – наиболее перспективный способ. Эта технология имеет большинство преимуществ каплеструйной: качество, быстроту, гибкость, универсальность – и дополнительно особые достоинства: отсутствие расходных материалов; экологическая чистота. У лазерного изображения высокая устойчивость к воздействиям температуры и влажности, поскольку оно создается в результате изменения поверхности маркируемого объекта.

Использование лазерного оборудования, состоящего из лазерной трубки и системы, которая им управляет. Эту систему упрощенно можно описать так: лазерный луч находится между двумя зеркалами, одно из которых имеет 100% отражение, а второе – меньше 100%. От одного, соответственно, он отражается, а через другое проходит дальше. Возможны различные технологии управления этим лучом, в зависимости от которых и появляется тот или иной способ нанесения маркировки. Основных технологий три:

помогает производителю контролировать качество продукции – маркировка в этом случае отражает факт совершения технологической операции.

Каплеструйная технология малых знаков реализуется по следующему принципу: непрерывный чернильный поток поступает в печатающую головку, в ней находятся элементы, которые разбивают его на отдельные капельки. На выходе из печатающей головки образуется поток отдельных капель, которые проходят через отклоняющие пластины. Когда подается команда на печать, то капли ложатся на поверхность в виде определенных

– *Маска*, когда луч проходит через так называемую маску (пластину), соответствующую какому-либо символу, который и остается на бумаге. Эта технология наиболее старая.

– *Дот-матрикс* (англ. dot-matrix). Технология подобна принципу работы каплеструйного принтера: за счет системы зеркал происходит отклонение луча в соответствии с наносимым символом. Такое оборудование имеет наибольшую производительность.

– *Векторная технология* отличается тем, что лазерный луч рисует по бумаге. На сегодняшний день этот способ активно развивается, так как такая технология намного дешевле, чем две предыдущие.

В лазерных принтерах для промышленной маркировки используется лазер на основе газа CO_2 . Мощность лазера колеблется от 5 до 200 Вт, которая и определяет возможности оборудования. Низковаттные лазеры (5–30 Вт) ориентированы на массовое применение, создают конкуренцию каплеструйным принтерам. Лазеры большей мощности конкурируют на высокоскоростных производственных линиях.

4) **Термо- и термотрансферная печать** использует промышленные принтеры различного назначения: деск-топы (для печати небольших этикеток), а также оборудование для изготовления этикеток большого формата. Преимущество способа в том, что объем информации, ограничен только размером этикетки.

Термотрансферная печать – один из лучших способов нанесения штрих-кода на разные материалы (бумага, полимерная пленка и др.). При нанесении штрих-кода для каплеструйного принтера очень важно, чтобы поверхность была ровная, скорость движения по конвейеру постоянная и не очень высокая. Кроме того, не на каждый материал можно нанести штрих-код, поскольку многие материалы отблескивают, и код не считывается сканером.



Рис. 2.31. Пример нанесения двумерного кода на упаковку лекарственных препаратов

Термоспособом печатаются этикетки, которые могут быть наклеены в нужное место, однако термотрансферный способ предусматривает, по возможности, плоскую поверхность.

5) **Шрифт Брайля**. Во всем мире большое

внимание уделяется маркировке фармацевтической продукции, предназначенной для людей с ограниченными возможностями.

С 2010 года в Украине вступил в действие закон, обязывающий производителей наносить на вторичную упаковку лекарственных препаратов маркировку шрифтом Брайля. Исключение составляют препараты, которые используются исключительно специалистами или имеется официальное разрешение МЗ Украины не маркировать отдельные виды продукции.

Шрифтом Брайля на потребительской упаковке указывается название ЛС, доза действующего вещества и лекарственная форма. В Европейском Союзе маркировка лекарств, которые не имеют вторичной упаковки, осуществляется нанесением шрифта Брайля на клеящуюся этикетку, которая, крепится вокруг флакона.

Шрифт Брайля – рельефно-точечный шрифт для слепых, который разработан французом Луи Брайлем. Для изображения букв и символов в шрифте Брайля используются 6 точек, расположенных в два столбца, по 3 в каждом, часть из которых выпуклые (рис. 2.32).



Рис. 2.32. Пример шрифта Брайля на упаковке

Главный способ нанесения шрифта Брайля на упаковку — конгрев или конгревное тиснение. Конгрев осуществляется путем зажатия картона, на котором производится тиснение, в специальном прессе между матрицей и контрштампом, в результате чего образуется выпуклое изображение. Матрица и контрштамп должны содержать необходимую комбинацию точек.

Маркировка групповой упаковки. На этапе групповой упаковки производителю требуется маркировка, позволяющая идентифицировать данный товар в определенном объеме. Маркировку наносят следующим образом:

- коробки заказываются уже с печатью (препринт);

- с помощью термоэтикетки (это самый распространенный способ);
- применяя каплеструйную технологию, реализуемую в принтерах больших знаков. Такое оборудование можно разделить на две группы. В основе работы первой группы лежит *технология DOD* (англ. drop-on-demand), принцип которой заключается в следующем: печатающая головка (больше, чем в принтерах малых знаков) может иметь несколько, например семь, отверстий. Из каждого «выстреливаются» чернила на поверхность, и рисунок получается достаточно крупными точками. Технология проста и дешева, но имеет ограниченные возможности по информативности, поскольку печать с очень низким разрешением. Поэтому основные элементы печати – буквы и цифры. Для групповой упаковки используются коробки с предварительно напечатанной маркировкой, а переменные данные в оперативном режиме добавляет DOD-принтер.



Рис. 2.33. DOD-принтер служит для нанесения простейших символов на транспортную упаковку

Другой способ основан на так называемой *пьезо-технологии*, при которой каждое из больших отверстий подразделяется еще на несколько сопел, чем обеспечивается более высокое разрешение печати. Поэтому можно наносить больший объем информации и более качественно. Такое оборудование высокого разрешения конкурирует с термоспособом.

При необходимости нанесения маркировки на большие паллеты используются либо термоэтикетки либо DOD-принтеры.

2.5. НОВЫЕ ВИДЫ УПАКОВКИ ЛС

Новых разработок в области производства упаковки для ЛС появляется все больше. При этом в первую очередь думают о людях преклонного возраста и маленьких детях. Упаковка для ЛС должна оставаться понятной пожилому человеку и не вызывать сложностей при очередном приеме препарата. С другой

стороны, если этот препарат случайно окажется в руках ребенка, то ему должно быть непросто вскрыть «опасную коробочку». Соблюдение этих двух, казалось бы, простых условий представляет для производителей упаковки существенные затруднения. Ведь кроме этого необходимо еще позаботиться о защите продукта от подделки.

Система *радиочастотной идентификации* (RFID), представляющая собой микрочип с антенной, является альтернативой штрих-кодов, но помимо этого несет в себе еще ряд возможностей. В отличие от штрих-кодирования, для считывания информации с радиоиентификационных меток непосредственного контакта со сканером не требуется, поэтому вместо ручного сканирования товаров, появилась возможность сканировать сотни меток в секунду. Кроме того, каждая метка несет в себе информацию о продукте и позволяет отслеживать его, к примеру, на складе или в торговом зале, в диапазоне нескольких метров. Технология RFID разработана для сокращения финансовых расходов, времени доставки товара и его складирования, а также как эффективный метод борьбы с фальсификаторами. Метка отключается в тот момент, когда продукт проходит через расчетную кассу, так как возможности сканирования на расстоянии могут рассматриваться как угроза нарушения конфиденциальности пациента.

Больше половины ЛС с длительным курсом приема люди принимают, нарушая предписания врача, что приводит к ухудшению физического состояния больного. Компанией «Сурак» (Швеция) разработана технология вживления в стандартную упаковку *мини-компьютеров*, осуществляющих контроль за каждым приемом лекарства, напоминающих о необходимости приема, систематизирующих информацию о состоянии здоровья пациентов и проводящих необходимую диагностику.

Это первый в мире одноразовый компьютер, основными составляющими которого являются микроэлектроника и картон. Система представляет собой электронный модуль с 32 кБ памяти в совокупности с датчиками, напечатанными на бумаге специальными проводящими красками. Новая технология дешевле в изготовлении системы радиочастотной идентификации, поскольку система IPP (*англ. Intelligent Pharmaceutical Packaging*) осуществляется путем нанесения проводимых красок на графитовой базе в сочетании с красками на медной и серебряной основах (используемых в RFID) при помощи простого трафаретного станка. Стоимость изготовления считывателя для такой упаковки ниже

в 10–20 раз. Сторонние лица не могут нарушить конфиденциальность пациента на расстоянии, так как чтобы считывать данные с ИРР, упаковка ЛС должна быть расположена рядом со сканером.

Фармацевтическая упаковка ИРР выглядит как обычная блистерная упаковка в картонной оболочке, но обладает возможностью регистрировать время приема лекарственного препарата, каждый раз, когда нарушается целостность оболочки (рис. 2.34). Данные сохраняются при помощи микроэлектронного сенсора, интегрированного в картон, и могут быть считаны лечащим врачом больного при помощи сканера, подключенного к ПК.

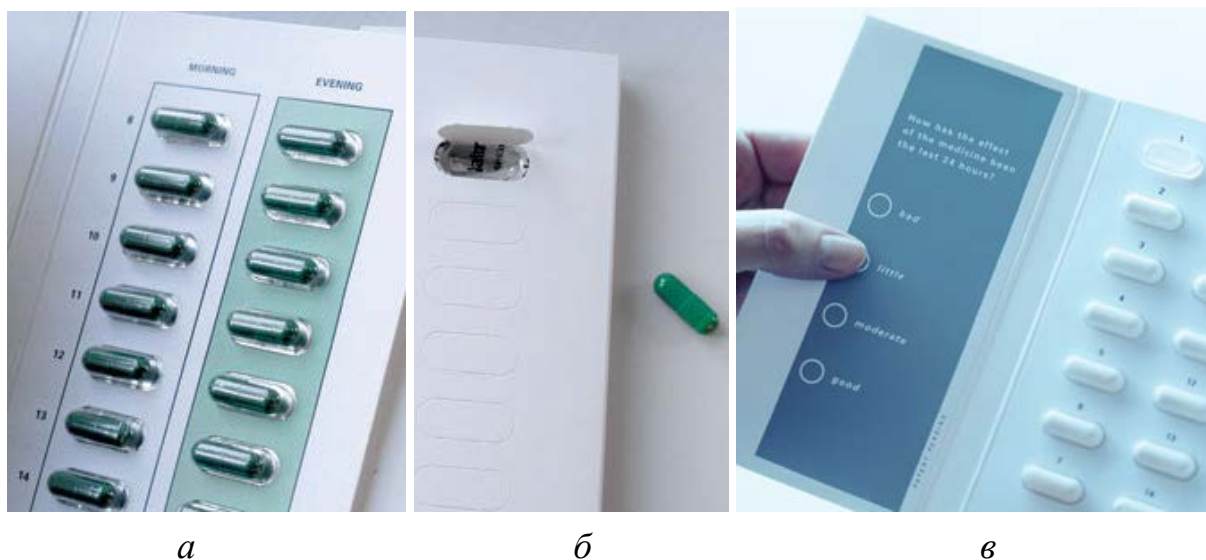


Рис. 2.34. Упаковка ИРР: *а* – капсулы в ячейках, расположенных на отдельных полосах для утреннего и вечернего приема; *б* – нарушение целостности оболочки упаковки дает сигнал для электронного фиксирования времени приема капсулы; *в* – опросный лист пациента

Помимо этого, микроэлектроника в упаковке имеет пьезоэлектрический датчик, генерирующий напоминания о времени приема очередной дозы. Упаковка помогает предупредить случайную передозировку препарата.

Технология, базирующаяся на проводящих красках, позволяет внедрить в упаковку опросный лист пациента. В него включаются вопросы, например: «Хорошо ли вы сегодня спали?», «Чувствуете ли вы улучшения?», «Присутствуют ли побочные эффекты?», на которые пациент должен выбрать однозначные варианты ответов. Опросный лист активизируется после каждого приема ЛС, ответы совершаются нажатием соответствующих кнопок.

В упаковку ИРР вживлен и датчик температуры, оповещающий о возможных ухудшениях действия препарата, условия по хранению которого не выпол-

няются. ИРР может быть адаптирована к любым блистерным упаковкам для таблеток, ампул и т.п.

В других новых упаковках использованы различные специальные краски, невидимые в обычных условиях и проявляющиеся только под воздействием критических для препаратов температур. С целью улучшения упаковки должно предусматриваться создание новых конструкций, применение новых материалов и совершенствование технологии изготовления и упаковывания.

2.6. ПРОБЛЕМА ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В последние годы производители фармацевтической продукции обратили пристальное внимание на проблему фальсификации лекарственных средств (ФЛС). Все чаще поднимаются вопросы выявления фальсификатов и борьбы с ФЛС, которые уже составляют 15% отечественного рынка.

В действительности фальсификация ЛС так же стара, как и сама фармацевтика. Издавна практиковавшаяся в аптеках фальсификация лекарств, ограниченная по объему продукции, она в то же время имела неоценимое преимущество – короткий маршрут движения рецептурного товара и малый срок хранения. Это делало фальсификат аптечного производства практически неуязвимым для проверяющих инстанций, тогда как его фабричный собрат с многоступенчатой системой распределения рисковал значительно больше. А если экстремальная подделка не оказывала ожидаемого терапевтического эффекта, то всегда можно было сослаться на то, что человек по-разному реагирует на лекарства. Поэтому если факты аптечной фальсификации и становились достоянием общественности, то главным образом вследствие неурядиц в самой корпоративной среде фармацевтов, обличавших друг друга в прессе, либо доносивших в контролирующие инстанции.

Сегодня реализация ФЛС промышленного производства приобрела международный характер, их можно встретить как в развивающихся, так и в развитых странах. Объем мировой торговли ФЛС по данным ВОЗ достигает 20 млрд. долларов США или составляет примерно 7% от всего фармацевтического рынка. ФЛС наиболее распространены в тех странах, где нет надлежащего контроля со стороны государства за производством, ввозом, распространением, поставкой и реализацией лекарственных средств.

Появление на рынке нелегалезованных ЛС всегда вызвано несоответствием реального предложения этих ЛС платежеспособному спросу на него. Либо конкретных лекарств, востребованных обществом, физически нет на рынке (не развернулась собственная промышленность, не разрешен импорт или он невыгоден импортеру из-за огромных пошлин), либо они есть, но по слишком высокой для массового покупателя цене, включившей расходы на легальное преодоление барьеров на пути к потребителю. И появляются подделки, контрабанда, торговля уходит «в тень», чтобы сохранить прибыль, пусть и ценой риска. Дешевизна – вот главная причина бессмертия истинных и мнимых фальсификатов всех времен и народов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины встречаются фальсифицированные и субстандартные препараты. ВОЗ дает следующее определение: «**Фальсифицированным (контрафактным) ЛС** является продукт, преднамеренно и противоправно снабженный этикеткой, неверно указывающей подлинность препарата и/или изготовителя. Фальсификации могут подвергаться как оригинальные, так и воспроизводимые лекарственные средства; контрафактные продукты могут включать препараты, содержащие ингредиенты, соответствующие этикетке, не соответствующие этикетке, не содержащие активных ингредиентов, с недостаточным содержанием ингредиентов или в фальсифицированной упаковке».

Субстандартные ЛС – это препараты, изготовленные легальным производителем с правильной маркировкой, но которые во время производства, транспортировки, хранения утратили соответствие требованиям НД.

2.6.1. Факторы, способствующие распространению фальсификатов

К факторам, способствующим распространению ФЛС на сегодняшний день, относят следующие:

1. Несовершенство законодательной базы.
2. Недостаточно сильные национальные уполномоченные органы или их отсутствие.
3. Невыполнение требований существующего законодательства.
4. Недостаточные штрафные санкции.
5. Коррупция и конфликт интересов.
6. Сделки, включающие многих посредников.
7. Спрос, превышающий предложение.

8. Высокие цены.

9. Совершенствование технологии производства ФЛС.

10. Неэффективное взаимодействие органов власти.

Фармацевтической промышленности принадлежит решающая роль в обнаружении, контроле и уничтожении фальсифицированных лекарственных средств. Легитимных производителей ВОЗ призывает к:

- разработке систем защиты (защитных этикеток и др.) для предотвращения фальсификации своей продукции,
- обеспечению сохранности складских лекарственных препаратов и упаковочных материалов для предотвращения хищений,
- регулярному исследованию своих и национальных каналов распространения с целью обнаружения фальсификации собственной продукции,
- следует призывать производителей лекарственных препаратов, которые подверглись фальсификации, к добровольному распространению такой информации через национальные уполномоченные органы по контролю за качеством лекарств и представителей власти, которые наблюдают за соблюдением законов с тем, чтобы использовать ее как доказательство в судебных разбирательствах. При этом легитимные производители могли бы выступать свидетелями в этих разбирательствах,
- избегать способов продвижения лекарственных препаратов, не позволяющих их собственным системам снабжения удовлетворять потребность в препаратах, что может быть использовано фальсификаторами.

Исходя из сложившейся ситуации в Украине и с учетом рекомендации ВОЗ, Кабинетом Министров Украины была принята национальная программа по борьбе с производством, импортом, распределением и реализацией фальсифицированных лекарственных средств. Особое внимание в реализации данной программы на уровне производителей уделяют:

- Вовлечению производителей лекарств, дистрибьюторов, аптек, специалистов здравоохранения, общественности, потребителей, средств массовой информации в борьбу с фальсифицированными лекарственными средствами, создание взаимодействия с каждой из этих групп и предоставление им необходимой информации.
- Производство, импорт, распределение, поставка и продажа лекарственных средств должны осуществляться по лицензиям и под надзором лиц соответствующей квалификации;

- Распространение в национальных каналах сбыта только зарегистрированных лекарственных средств.
- Аннулирование лицензий при нарушениях законодательства. Возобновление действия лицензии возможно по истечении определенного срока в соответствии с требованиями законодательства.
- Внесение изменений в Закон «О лекарственных средствах» и другие законы, направленные на борьбу с фальсифицированными лекарствами как составной частью национальной системы обеспечения качества лекарственных средств.
- Импортируемые лекарственные средства должны инспектироваться в местах ввоза, уполномоченные органы должны отбирать и проверять в установленном порядке все импортируемые ЛС.
- Несоответствие законам о контроле за качеством лекарственных средств должно повлечь за собой судебное преследование и определенные штрафные санкции.
- Конфискацию и уничтожение поддельных лекарственных средств.
- Разработку методик по быстрой проверке подозреваемых фальсификатов, а также быстрой идентификации и количественному определению их активных компонентов.
- Оперативное распространение среди специалистов в области здравоохранения информации о существовании фальсифицированных лекарственных средств в национальных распределительных каналах.
- Лекарственные средства должны иметь надлежащую упаковку и маркировку в соответствии со спецификациями и требованиями качества, стандартизации, состава, безопасности и эффективности.
- Идентификации подлинности товара путем применения голографических или специальных защитных знаков (ГСЗЗ).

2.6.2. Технологии предупреждения фальсификации ЛС

Одним из путей решения проблемы предупреждения фальсификации ЛС является применение специальных защитных средств в дизайне упаковки.

Существующие способы защиты фармацевтической продукции от подделки можно условно разделить на следующие категории:

1. Методы защиты блистеров, картонной коробки и пластиковых контейнеров:

- уникальное дизайнерское оформление;
- защитная голографическая полоса на тыльной стороне блистера (запатентованная разработка HoloPharm российской компании «ХолоГрэйт»);
- тиснение фольгой, конгрев;
- нанесение штрих-кода, координат и логотипа производителя;
- ламинаты с голографическим изображением для нанесения на коробку при помощи стандартной технологии промышленной ламинации;
- закрывающий диск в верхней части пластиковых контейнеров, выполненный на основе многослойной металлизированной полимерной пленки.

В последние годы все больше упаковок лекарственных препаратов снабжаются приспособлениями, которые позволяют определить целостность упаковки и делают очевидным несанкционированный доступ (ТЕ-приспособление). ТЕ-упаковка может иметь один или несколько барьеров, указывающих на то, что упаковка была нарушена. Упаковка может иметь специальную конструкцию или иметь препятствия для открывания специальной конструкции, которые невозможно воспроизвести с помощью широкодоступных материалов и технологий. Средства ТЕ-защиты могут быть расположены на первичной или вторичной упаковке или в любой их комбинации и должны сопровождаться печатным указанием, привлекающим внимание к свойствам используемого средства защиты.

Для закрепления крышек бутылок, флаконов и банок используют «пояски» из термоусадочной пленки. Другим средством является термоплавкая или клеевая этикетка, закрывающая крышку и прикрепленная к ней и к стенке тары. При повороте крышки крепление нарушается (этикетка может иметь перфорированный отрывной язычок, расположенный на соединении крышки и бутылки).

Картонные пачки и коробки могут быть устроены так, что при их открывании необратимо разрывается этикетка или клапан.

Появляются упаковки с защитой от несанкционированного открывания детьми (CR), например, с особыми средствами укупорки, препятствующими открыванию детьми, но позволяющих легко открыть их взрослыми. Хотя существует проблема открывания таких упаковок людьми пожилого возраста, особенно с физическими и умственными недостатками. Часто эти люди оставляют крышки такой тары открытыми или переносят лекарства в другую тару.

На голографической алюминиевой фольге «HoloPharm™» для контурных упаковок и пломбирующих крышек для полимерных банок, выпускаемой

компанией «ХолоГрэйт» (Россия), защитный голографический элемент выполнен в виде полосы непосредственно на поверхности фольги, что повышает уровень защищенности лекарственного препарата.

2. Защитные идентификационные марки на упаковке лекарственного препарата – картонной коробке или пластиковом контейнере:

- голограммы, выполненные на самоклеящейся «разрушаемой» клеевой основе с буквенно-цифровой нумерацией с применением защитных элементов;
- голограммы, выполненные на фольге горячего тиснения с применением защитных элементов;
- этикетки на самоклеящейся «разрушаемой» основе, выполненные по запатентованной технологии (в частности, этикетка Confirm, от компании 3М).

Эффективное средство продвижения на рынке и защиты от подделки лекарственных препаратов – это **оригинальные голограммы**. С тех пор как компания «Glaxo Wellcome» в 1989 году впервые применила защитную голограмму на коробке препарата «Zantac» голографические стикеры (самоклеящиеся наклейки), голографическая фольга для горячего тиснения уже много лет успешно применяется для защиты от подделки ЛС во всем мире. Индивидуальный для каждого препарата рисунок голограммы невозможно воспроизвести обычными способами.

Использование голограммы – один из идеальных способов пресечения криминальных попыток обмана, подлога, фальсификации документов; повышения надежности и сохранности материальных ценностей, что непременно скажется на росте доверия населения к защищенным от подделок и злоупотребления товарам и услугам.

Применение голографических технологий возможно по нескольким направлениям:

- путем маркирования фасованной продукции;
- использование голографического знака на разрушаемом материале, в качестве пломбы для контроля доступа в помещение, а также защиты от несанкционированного вскрытия опечатанных изделий;
- защита от подделок и копирования документов и ценных бумаг;
- путем нумерации и серийности голограмм производить учет и контроль как средства законности происхождения изделий.

Высокая степень защитных свойств голограммы гарантирует:

- невозможность копирования существующими аппаратами и полиграфическими средствами;
- невозможность удаления или переноса на другой объект без разрушения голограммы,
- визуальная либо оптическая идентификация подлинности голограмм,
- возможность использования нескольких степеней защиты.

Более высокую защищенность дает дизайн голограммы, который предусматривает прямое отношение к компании-производителю, то есть в качестве защитного элемента должна быть выбрана фольга с «нестандартным» голографическим рисунком, который не может быть реализован в типографии среднего уровня оснащённости.

Преимущества у голограммы, выполненной на самоклеящейся «разрушаемой» клеевой основе несколько: простота нанесения на упаковку, возможность визуального контроля несанкционированного доступа к содержимому, поскольку такая голограмма играет роль пломбы, разрушающейся при попытке переклеивания. Кроме того, включение в изображение буквенно-цифровой нумерации дает возможность проводить учет движения продукции на рынке и станет дополнительным элементом защиты. Недостатком этого способа можно считать необходимость привлечения дополнительной рабочей силы для наклеивания этикеток на продукцию.

Преимущества голограмм в виде оттиска фольги горячего тиснения заключаются в том, что высота рельефа оттиска сравнима с высотой слоя полиграфической краски, что позволяет принципиально отклонить даже возможность повторного использования голограммы. К недостаткам можно отнести технологические сложности с нанесением порядковой нумерации на голограмму, пониженная степень дифракционной эффективности голографического изображения по сравнению с самоклеящейся этикеткой (поскольку после тиснения под давлением и температуре происходит незначительное искажение рельефо-приемного слоя структуры голограммы). По тем же причинам зачастую возникают сложности с введением в структуру голограммы скрытых изображений, визуализируемых только с помощью специального портативного оборудования – устройства идентификации голограмм.

3. Все большее распространение и развитие в XXI веке получают технологии, позволяющие следить за обращением ЛС, облегчающие труд производи-

теля и врача, улучшающие эффективность использования ЛС пациентом. К таким технологиям относятся следующие:

1. Сканирование при помощи мобильного телефона штрих-кода с упаковки при покупке ЛС с быстрым отображением на дисплее меню с услугами. В перечень услуг входит получение информации через Интернет (например, аннотации к лекарственному препарату), напоминание в виде SMS-сообщения о необходимости приема очередной дозы лекарства (предварительно пользователь заполняет специальную форму с указанием дозы ЛС и времени).

В отличие от похожих систем, которые требуют специальных штрих-кодов, технология, разработанная фармацевтической компанией «Pfizer» (США) и шведской мобильной компанией «CamClis», основывается на системе штрих-кодов GS1, которые уже находятся на упаковках. Система состоит из двух компонентов: программного обеспечения для мобильного телефона и веб-платформа. Программное обеспечение позволяет использовать камеру телефона в качестве считывателя штрих-кодов. On-line содержимое сайта связано со штрих-кодом, который используется в качестве гиперссылки между телефоном и веб-платформой. Содержимое сайта может использоваться как в качестве обычной Интернет-страницы, так и в качестве постоянно обновляющейся базы данных. Некоторые современные мобильные телефоны уже поддерживают программу CamClis, и их количество будет только увеличиваться. Если у пользователя нет технически оснащенного телефона, то штрих-код может быть введен вручную.

2. Разрабатываемые программы распознавания речи позволят произносить штрих-код в мобильный телефон. Это будет полезно, например, для пожилых людей, у которых могут возникать проблемы с фокусировкой камеры телефона. С технической точки зрения распознавание речи осуществляется по такому принципу: микрофон воспринимает звуковые волны человеческого голоса, а система распознавания речи преобразует их в текст, который впоследствии сопоставляется с заранее заданными образцами.

3. Радиочастотная идентификация (РЧИ, *англ.* Radio-frequency identification (RFID)) – одна из технологий, которые в будущем может широко использоваться. На сегодня существует незначительное количество телефонов, которые имеют считывающие устройства РЧИ и ограниченное число видов упаковок с радиочастотной меткой.

Радиочастотная идентификация – технология, которая позволяет автоматически собирать информацию о различных товарах, их свойствах, количестве, сроках годности, местонахождении на любом этапе их продвижения от производителя к потребителю, вести временной учет событий с их участием и получать информацию о совершении товарной операции быстро и просто и с минимальным числом ошибок. Значительным преимуществом такой системы является то, что она может автоматически формировать запросы на пополнение или обновление ассортимента ЛС.

Радиочастотная система состоит из устройства опроса/чтения (интеррогатор/ридер), имеющего антенну, и радиометок (тэг/транспондер) на упаковке, которые и содержат данные. Антенна устройства опроса/чтения испускает радиосигнал малой мощности, который улавливается антенной радиометки и запрашивает встроенную в радиометку микросхему (чип). Используя эту энергию, радиометка, находящаяся в радиополе опросчика, вступает с ним в радиообмен для самоидентификации и передачи данных. Полученную от радиометки информацию, ридер пересылает контролирующему компьютеру для обработки и управления. Частоты, на которых работают системы радиочастотной идентификации, регламентируются государственными регулирующими органами.

С целью защиты от подделок в каждой упаковке с ЛС может размещаться защищенная специальным образом метка, которая содержит информацию о производителе медикамента. Сканирование всех упаковок при поступлении товара в аптечную сеть позволяет выявить упаковки фальсифицированных ЛС, у которых отсутствует RFID-метка или информация о производителе не верна. Так как радиочастотные устройства позволяют сокращать затраты на управление инвентаризацией, клиенты получают товары по более низким ценам.

С целью предупреждения фальсификации технологический барьер высоко поднят, чтобы дублирование было практически невозможным. Кроме того, подделка тэгов обнаруживается системой, используемой для считывания тэга, подлинность которого проверяется с помощью разнообразных процедур аутентификации. Более изощренные схемы включают защищенные процедуры вызова и ответа с использованием кодовых номеров для генерации ключа к шифру канала передачи.

Пассивные радиометки не излучают энергию, а просто рассеивают ее, поэтому не существует угрозы здоровью от близкого расположения радиометки.

Однако появившиеся за последнее время технологии защиты от фальсификации ЛС не являются совершенными. Инструменты для открытой проверки, включая голограммы или чернила с переливающимися цветами относительно дешевы, но могут быть подделаны. Скрытые инструменты, такие как невидимая печать или цифровые водяные знаки более дороги и требуют специальных устройств контроля. Химические и биологические ярлыки, встраиваемые в упаковку лекарств, более безопасны от копирования, но стоят значительно дороже и не предоставляют видимой уверенности потребителям. Технологии штрих-кода и РЧИ требуют дорогостоящей технической инфраструктуры и все же она не полностью защищена от «взлома». Таким образом, технологии должны комбинироваться с другими мерами, включая жесткое законодательство против фальсификации.

В результате распространения ФЛС фармацевтическая промышленность несет колоссальные финансовые потери. В отличие от производителей ЛС, которые соблюдают строгие требования производства и вкладывают большие средства в разработку систем обеспечения качества и безопасности лекарств, фальсификаторы получают высокую прибыль благодаря дешевизне производства подделок.

Обобщая изложенное, проблема противостояния фальсифицированным лекарственным средствам в настоящее время находится в ряду наиболее важных и сложных для решения задач, как в Украине, так и в целом мире. Реализация рассмотренных мероприятий должна явиться надежной защитой от огромного убытка, наносимого ФЛС государственным и частным организациям, как в материальном, так и в моральном проявлении.

ГЛАВА 3. СБОРЫ. ЧАИ. ПОРОШКИ

Человек еще с глубокой древности обладал значительным запасом сведений о лекарственных свойствах различных растений и широко применял их.

Государственная фармакопея Украины определяет лекарственные растительные средства как средства, получаемые из лекарственного растительного сырья с помощью экстракции, дистилляции, отжима, фракционирования, очистки, концентрирования или ферментации. К ним принадлежит истертое или измельченное в порошок растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные соки растений. Наиболее простой лекарственной формой из растительного сырья являются сборы.

3.1. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО СБОРОВ

Сборы (*Species*) представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже целого растительного лекарственного сырья с морфологическими признаками, характерными для компонентов, входящих в состав сборов и используются как лекарственное средство. В переводе с латинского слово «сбор» означает «род», «вид» (определенный вид или смесь разных видов лекарственных растений).

ГФУ дает определение сборам для внутреннего применения как лекарственным растительным чаям. Лекарственные растительные чаи состоят исключительно из одного или нескольких видов лекарственного растительного сырья и предназначены для приготовления водных вытяжек для внутреннего применения с помощью заваривания, настаивания или мацерации. Иногда к ним добавляют соли, эфирные масла.

Сборы сохранили свое значение до настоящего времени благодаря присущим им достоинствам: наличию действующих веществ в сырье в нативном виде, простоте приготовления, дешевизне и доступности сырья. Недостатками сборов являются: незавершенность лекарственной формы (больной должен приготовить чай, полоскание и т.п.) и неточность дозировки (для недозированных сборов). При заводском производстве есть возможность дальнейшего усовершенствования этой лекарственной формы: улучшение качества измельчения

и однородности смешивания; и устранение основного недостатка сборов – не-точности дозирования при применении.

3.1.1. Классификация сборов

Сборы классифицируют на: *дозированные* (*Species divisae*) и *недозированные* (*Species indivisae*). Дозированные сборы можно подразделить на обычные, прессованные и растворимые чаи.

По составу сборы могут быть *простые* и *сложные*. Простые состоят из одного вида лекарственного растительного сырья, сложные – из нескольких растений и других лекарственных средств.

Кроме того, сборы классифицируют по способу применения на *сборы для внутреннего применения, наружного применения и курительные* (ингаляционные). Сборы для внутреннего применения подразделяют на вяжущие, желчегонные, потогонные, горькие (аппетитные), грудные, успокоительные, слабительные, ветрогонные, витаминные и т.д. Сборы для наружного применения делят на сборы для полосканий, для припарок или смягчительные, для ванн и т.д. Курительные сборы используются для непосредственного введения дыма, содержащего летучие действующие вещества, в легкие.

3.1.2. Первичная обработка сырья

При приготовлении сборов очень важным является первичная обработка сырья, которая заключается в непосредственном удалении попавших при сборе некондиционных частей собираемых растений и посторонних примесей непосредственно перед сушкой заготавливаемого сырья.

Надземные части растений (листья, цветки, трава, плоды) собирают в сухую погоду после того, как обсохнет роса (с 8-10 ч), и до появления вечерней росы (до 17 ч); подземные органы (корни, корневища и др.) – в течение всего дня. Собирают сырье лишь от здоровых, хорошо развитых, не поврежденных насекомыми или микроорганизмами растений. Чистота сбора – одно из основных требований заготовки.

Растения, произрастающие вдоль автомобильных дорог с интенсивным движением, около промышленных предприятий, могут накапливать в значительных количествах различные токсиканты (тяжелые металлы, бензопирен и др.). Поэтому не рекомендуется собирать сырье близ крупных промышленных предприятий и на обочинах дорог с интенсивным движением транспорта (бли-

же 100 м от обочины), а также в пределах территории крупных городов, вдоль загрязненных канав и водоемов и т. п.

Необходимо помнить, что некоторые виды лекарственных растений могут вызывать у отдельных людей аллергические реакции, стать причиной дерматитов, воспаления слизистых оболочек глаза, носоглотки. При сборе ядовитых и сильнодействующих колючих растений нужно соблюдать меры предосторожности, не привлекать к сбору данного сырья детей, при пользовании инвентарем соблюдать технику безопасности.

Каждый вид сырья имеет свои календарные сроки и особенности сбора. Тем не менее, существуют общие правила и методы по отдельным морфологическим группам, сложившиеся на основе длительного опыта.

Почки собирают в конце зимы или рано весной, когда они набухли, но не тронулись в рост. Сосновые почки срезают в виде "коронки" с побегом не более 3 мм длиной; березовые - одновременно с заготовкой метел. После подсушивания на холоде метлы обдергивают или обмолачивают. Перед сушкой удаляют посторонние примеси и почки, тронувшиеся в рост. Запрещается заготовка почек без согласования с лесхозами или леспромхозами, вблизи населенных пунктов, в парковых зонах, зонах отдыха.

Кору собирают во время сокодвижения до распускания листьев (апрель – начало мая). В это время она легко отделяется от древесины. Обычно заготовку коры совмещают с лесными рубками. Ножам из нержавеющей стали на молодых гладких стволах и ветках после очистки от лишайников делают кольцевые надрезы на расстоянии 20-30 см, соединяют одним – двумя продольными надрезами; кончиком ножа или деревянной лопаточкой отделяют желобовидные куски. Нельзя соскабливать кору ножом. В этом случае, а также при позднем сборе на внутренней стороне коры заметны остатки древесины. Перед сушкой удаляют посторонние примеси, отбрасывают куски коры толще допустимых размеров и очищают от лишайников.

Листья собирают, когда они полностью сформировались, обычно в фазы бутонизации и цветения. Их срезают ножом, ножницами, серпами (наперстянка, ландыш) или осторожно обрывают вручную с черешком, без черешка или с частью черешка в зависимости от требований нормативно-технической документации (НТД). На чистых зарослях и на плантациях растения скашивают или срезают всю надземную часть, а затем листья обрывают (крапива и др.) или после сушки обмолачивают (брусника, толокнянка, мята, кассия остролистная и

др.). При заготовке с дикорастущих многолетних растений нельзя собирать все листья, часть их нужно оставлять, чтобы растения не погибли.

Цветки (отдельные цветки или целые соцветия) собирают обычно в начале или во время полного цветения. Обрывают цветки руками (ромашка пахучая, календула и др.), срезают ножницами, веткорезами, серпами, секаторами (боярышник, липа) или счесывают специальным совком (ромашка аптечная), на плантациях используют специальные уборочные машины. Сразу после сбора удаляют посторонние части растения, пораженные или отцветающие цветки, бутоны. Бутоны (полынь цитварная, софора японская) заготавливают до распускания цветков.

Травы собирают во время цветения, некоторые – в начале цветения (череда трехраздельная, полынь горькая, ландыш), другие – в конце цветения и до осыпания плодов (горицвет весенний) или в период плодоношения (багульник болотный). Срезают побеги ножами, ножницами, серпами, на "чистых" зарослях косят косами или сенокосилками, предварительно удалив из зарослей посторонние растения. У одних растений срезается вся надземная часть на уровне 5-10 см от поверхности почвы (ландыш, горицвет весенний, зверобой), у других – только цветущие верхушки (полынь обыкновенная, тысячелистник) или боковые ветви (череда трехраздельная); иногда (у однолетников) выдергивается все растение вместе с корнем (сушеница топяная). Для возобновления зарослей оставляют на 1 м² несколько вполне развитых растений. Перед сушкой из собранной надземной части удаляют все посторонние примеси, одревесневшие и толстые стеблевые части и др. Иногда траву после сушки обмолачивают (чабрец, тимьян, ромашка аптечная).

Плоды, семена собирают обычно зрелыми, реже при созревании 60-70% плодов (зонтичные, клещевина, лен, горчица). При заготовке сухих плодов и семян обычно скашивают надземную часть растения, сушат и обмолачивают (тмин, фенхель, лен). Сочные плоды собирают вручную, без плодоножек, по возможности не нарушая целостность оболочки плодов, так как давленные плоды легко плесневеют. Иногда плоды осторожно счесывают специальными совками. Но их использование наносит заметный ущерб зарослям, и сырье требует более тщательной первичной обработки. Недопустимы срезка или обламывание ветвей с плодами облепихи, боярышника, шиповника и др.

Подземные органы (корни, корневища, клубни, луковицы) заготавливают обычно осенью, реже весной до начала вегетации. При этом надземную часть

растений срезают или срубают. Выкапывают их лопатами, вилами, копалками, на плантациях - плугами, картофелекопалками. Ползучие корневища заманихи, бадана, аира, кубышки, корни аралии иногда вырывают руками или крючковидными захватами, баграми. После сбора отделяют остатки стеблей, прикорневых листьев, отмершие участки корней и корневищ, отряхивают землю. Однако корни чаще промывают, погружая их в проточную холодную воду реки, ручья и др., сложив рыхло в плетеную корзину. Сырье, содержащее слизи, сапонины, промывают быстро из-за высокой растворимости действующих веществ. У некоторых видов сырья удаляют пробку (солодка, аир, алтей).

После сбора подземных органов с выкопанных растений для возобновления заросли в образовавшуюся лунку рекомендуется отряхнуть семена или положить кусочки корневища. Поднятую дерновину следует уложить на прежнее место и утрамбовать участок, а при возможности полить. Для сохранения зарослей не следует выкапывать более одной трети растений.

Лучшей тарой для переноса к месту сушки сырья являются плетеные корзины, деревянные ящики, тканевые мешки. Сырье в таре должно лежать рыхло. Листья, травы, цветки нельзя помещать в полиэтиленовые мешки, рюкзаки, так как в них сырье быстро самосогревается, что ведет к разрушению действующих веществ. Собранное сырье нужно быстро (через 2-3 ч) доставить к месту сушки или разложить в тени на ткани, брезенте и т. п.

Сочные плоды собирают в мелкие и широкие корзины, иногда в ведра. При наполнении тары плоды складывают слоями, разделяя травяными или листовыми прокладками.

3.1.3 Сушка лекарственного растительного сырья

Большинство видов лекарственного растительного сырья применяется в медицине в высушенном виде. Лишь отдельные виды непосредственно после сбора перерабатываются в свежем состоянии.

Сушку можно рассматривать как наиболее простой и экономичный метод консервирования лекарственного сырья, обеспечивающий сохранность биологически активных веществ. С точки зрения термодинамики сушка – это процесс взаимодействия влажного материала (лекарственного сырья) и теплоносителя (нагретого воздуха), с технологической точки зрения – процесс удаления жидкости из растительного материала (обезвоживания).

Собранное лекарственное сырье содержит, как правило, 70–90%, а высушенное – 10–15(20)% влаги.

Биохимические процессы в собранном сырье в первое время протекают, как в живом растении, т. е. преобладает синтез биологически активных веществ. Затем, по мере естественного обезвоживания, в связи с прекращением поступления влаги и питательных веществ процессы обмена сдвигаются в сторону распада, что приводит к снижению содержания биологически активных веществ в сырье. Если сушка проводится при температуре, не денатурирующей ферменты, то реакции лизиса продолжаются и в ходе сушки до достижения достаточного обезвоживания сырья. Однако в некоторых случаях процессы, протекающие в сохнувшем сырье, приводят, напротив, к увеличению содержания действующих веществ. Так, отмечено накопление эфирных масел, сердечных гликозидов в ландыше майском и кендыре коноплевом. Оптимальный режим сушки должен основываться на экспериментальных данных о влиянии сушки и конкретных ее методов на содержание тех или иных групп биологически активных веществ.

В отдельных случаях сушке предшествует подвяливание собранного сырья, т. е. выдерживание сырья при обычной температуре под навесом. Иногда процедура подвяливания способствует увеличению содержания действующих веществ или убыстряет процесс последующего обезвоживания.

Влага находится в растении в свободном и связанном состоянии. Свободная вода сохраняет все свойства чистой воды: подвижность, активность, способность испаряться и замерзать, растворять различные вещества. Связанная вода (химически, адсорбционно, капиллярно, осмотически) в той или иной степени утрачивает эти свойства, труднее испаряется и замерзает, обладает меньшей активностью и реакционной способностью. Связанная вода удаляется из сырья значительно труднее, чем свободная.

На продолжительность процесса сушки и производительность сушильных установок оказывают влияние морфологические особенности сырья, его исходная влажность, общая поверхность высушиваемого материала, а также влажность, температура и скорость движения теплоносителя.

Используемые в настоящее время методы сушки лекарственного растительного сырья делятся на две группы:

1. Без искусственного нагрева: а) воздушно-теневая, осуществляемая на открытом воздухе, но в тени, под навесами, на чердаках, в специальных су-

шильных сараях и воздушных сушилках, б) солнечная, под открытым небом или в солнечных сушилках.

2. С искусственным нагревом или тепловая.

Воздушно-тенивая сушка используется для сушки листьев, трав и цветков. В простейших случаях сырье для сушки раскладывают под навесами или в специальных сушильных сараях. Однако предпочтительнее осуществлять сушку в специально оборудованных воздушных сушилках или на чердаках. Воздушные сушилки оборудуют стеллажами с рамами, на которые натянуто редкое полотно или металлическая сетка. Сушка в воздушных сушилках, сушильных сараях и чердачных помещениях протекает медленнее, чем на открытом воздухе под навесами, но обеспечивает сырье лучшего качества.

Солнечная сушка применяется в районах с жарким сухим климатом, преимущественно для коры, корней, корневищ и других подземных органов, которые, как правило, почти не повреждаются под влиянием солнечной радиации. Особенно "показана" солнечная сушка для сырья, содержащего дубильные вещества. Однако следует учесть, что содержание некоторых алкалоидов при сушке сырья на солнце снижается (скополия, крестовник). Из-за повреждающего действия солнечных лучей на пигменты листья, цветки и травы рекомендуется сушить только в тени. К преимуществам солнечного метода сушки относится более быстрое обезвоживание, чем при воздушно-тенивой сушке. Как при воздушно-тенивой, так и при солнечной сушке во избежание увлажнения сырья на ночь его необходимо убирать в помещение или укрывать плотной тканью.

Тепловую сушку используют для высушивания различных морфологических групп сырья. Она обеспечивает быстрое обезвоживание и может использоваться при любых погодных условиях и в любых районах заготовок. В зависимости от подачи тепла, различают конвективную и терморadiационную сушку.

Конвективная сушка осуществляется в сушилках периодического или непрерывного действия. Многочисленные конструкции сушилок могут быть разделены на сушилки стационарного и переносного типов. Стационарные сушилки обычно устанавливают в хозяйствах, где возделываются лекарственные растения, или на крупных заготовительных пунктах. Они состоят из сушильной камеры, оснащенной стеллажами с рамами, на которые натянута ткань или металлическая сетка, и изолированной от сушильной камеры котельной установки. Сушилки обогреваются водой, паром или топочными газами. Переносные сушилки предназначены для сушки главным образом "дикорастущего" лекарст-

венного сырья. Разборные переносные сушилки удобны для транспортировки и позволяют организовать сушку сырья непосредственно в районах заготовки. Индивидуальные сборщики для тепловой сушки используют печи и нагретые плиты.

Радиационная сушка осуществляется с помощью инфракрасных лучей, обладающих большой проникающей способностью и позволяющих значительно сократить процесс обезвоживания. Этот метод применяют в лабораторных условиях. Эффективно использовать для сушки лекарственного растительного сырья *СВЧ-излучение*.

Оптимальный режим сушки приведен в инструкциях по заготовке и сушке конкретных видов лекарственного растительного сырья. Но общие правила сушки сводятся к следующему:

1. Сырье, содержащее эфирные масла, необходимо сушить при температуре 30–35 (40) °С довольно толстым слоем 10–15 см, чтобы предотвратить испарение эфирного масла.
2. Сырье, содержащее гликозиды, – при температуре 50–60 °С. Такой режим позволяет быстро инактивировать ферменты, разрушающие гликозиды.
3. Сырье, содержащее алкалоиды, – при температуре до 50 °С.
4. Сырье, содержащее аскорбиновую кислоту, – при температуре 80–90 °С.

При всех методах сушки лекарственное сырье, за исключением эфирномасличного, раскладывают тонким слоем и регулярно переворачивают, при этом, однако, стремятся не увеличивать степень измельчения.

Установлено, что в корнях барбариса, траве мачка желтого, пустырника, плодах боярышника, корнях женьшеня, траве ландыша майского содержание действующих веществ выше при температурном режиме в пределах 60–90 °С, чем при сушке этих же видов сырья по общим правилам. Корневища и корни девясила, содержащие наряду с эфирным маслом сесквитерпеновые лактоны, рекомендуется сушить при температуре 50 °С.

Потери в массе при высушивании для различных морфологических групп лекарственного сырья следующие: почки – 65–70%; цветки, бутоны – 70–80; листья – 55–90; травы – 65–90; корни и корневища – 60–80; кора – 50–70; клубни – 50–70; плоды – 30–60; семена – 20–40%.

Сушка считается законченной, когда корни, корневища, кора, стебли не гнутся при сгибании, а ломаются, листья и цветки растираются в порошок; сочные плоды не склеиваются в комки, а при нажиме рассыпаются.

3.1.4. Доведение растительного сырья до стандартного состояния

После сушки из сырья удаляют дефектные объекты и доводят до состояния полного соответствия требованиям НТД. Одновременно с приведением в стандартное состояние составляют однородную партию данного вида сырья.

Устранение дефектов сырья и удаление примесей достигаются очисткой сырья от ошибочно собранных нетоварных частей производящего растения, удалением дефектных частей данного сырья (изменивших естественную окраску, заплесневевших, грубых стеблей, одревесневших частей корней – алтей, побегов – багульник, отсевом излишне измельченной части сырья, очисткой его от посторонних органических и минеральных примесей). Обычно все операции проводят одновременно с использованием различных средств механизации. Это ручные и механизированные грохоты со сменными ситами (трясунки), веялки-сортировки, сепараторы, ленточные транспортеры и специальные сортировочные машины: "горка" – ленточный отбиратель, веялки-сортировки с вентиляторами, рассевы. Для ручной доработки сырья используют сортировочные столы.

При сортировке трав из сырья удаляют необлиственные грубые части стеблей, части, утратившие естественную окраску, из обмолоченных трав (чабрец, тимьян, донник) отсеивают излишне измельченное сырье и удаляют стеблевые части растений. Используют для сортировки трав грохоты или стойки.

Сортировка цветков заключается в отсеивании избытка измельченного сырья, когда это требуется по НТД, и удалении сырья, изменившего при сушке окраску.

Сортировку ягод проводят на веялках-сортировках различной конструкции с набором сит, имеющих отверстия разных размеров. При этом легкие примеси ("щуплые" плоды, листья, веточки) отделяются струей воздуха, создаваемой вентилятором, остальные примеси – ситами по размеру частиц.

Очистку семян производят на специальных сепараторах с соответствующим набором сит. Отделение примесей от сырья происходит в них за счет центробежной силы и потока воздуха.

Сортировку корней, корневищ, коры производят, используя механизированные грохоты или сортировочные ленты (транспортеры).

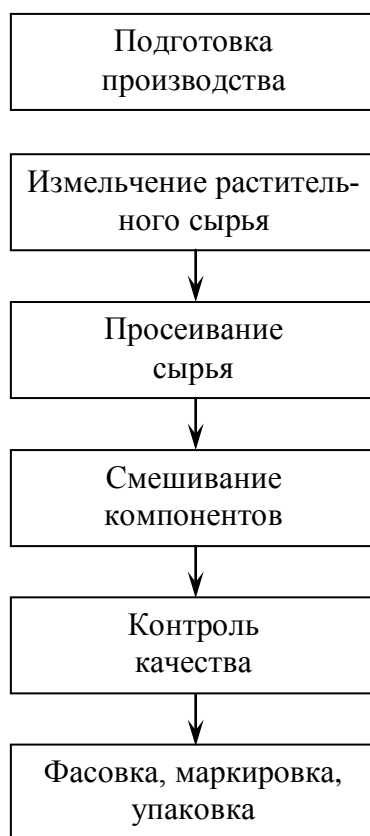
К специальным сортировочным операциям относится очистка ликоподия на рассевах, машинах с герметически закрытым корпусом с тремя ситами: верхним (медным) для отсева частей колосков и листочков и двумя шелковыми или капроновыми с отверстиями диаметром 0,1 мм.

Сырье, поступающее на заготовительные пункты или склады недосушенным или пересушенным, также нуждается в доработке. Недосушенное сырье доводят до воздушно-сухого состояния, разложив тонким слоем в хорошо проветриваемом помещении; пересушенное выдерживают в помещении с несколько повышенной влажностью в течение 1–2 сут.

Все сортировочные операции проводят в помещениях, имеющих вытяжную вентиляцию, так как пыль, образующаяся при доработке высушенного сырья, может раздражать верхние дыхательные пути. Особую осторожность следует соблюдать при работе с ядовитым и сильнодействующим сырьем (оберегать глаза, защищая их очками, нос и рот от пыли с помощью респиратора или марлевой повязки).

3.1.5 Приготовление сборов

Технологический процесс приготовления сборов состоит из следующих стадий и операций:



Измельчение. Для лучшего извлечения действующих веществ растительное сырье, входящее в состав сборов, почти всегда измельчают. Сырье, входящее в состав сборов, измельчают по отдельности, в зависимости от структуры и вида. Листья, траву, кору, корни и корневища режут на траво- и корне-резках. Корни и корневища затем измельчают на валковых или других мельни-

цах. Плоды, семена и кожистые листья (толокнянки, брусники или эвкалипта) измельчают с помощью различных мельниц. Цветки, за исключением липового цвета, коровяка и ромашки аптечной, используют цельными.

Степень измельчения растительного сырья определяется назначением сбора. Сборы для приготовления настоев и отваров (*Species ad infusum et decoc-tum*), предназначенные для приема внутрь (чай), полосканий и примочек должны иметь размер частиц: листья и травы – 4–6 мм, стебли, кора и корни – 3 мм, плоды и семена – 0,5 мм, курительные сборы (*Species fumales*) – 3 мм, сборы для ванн (*Species pro balneo*) – 2 мм.

Просеивание. После измельчения сборы должны быть очищены от пыли просеиванием через сито с размером отверстий примерно 0,2 мм.

Смешивание. Составные части сбора смешивают в смесителях с вращающимся корпусом. Получение однородной по составу смеси представляет определенные трудности, так как отдельные частицы сбора имеют разную величину, форму, массу и поэтому могут расслаиваться.

Если в состав сбора входят эфирные масла или соли, то их предварительно растворяют: эфирные масла в этаноле, соли – в воде; полученными растворами опрыскивают один из компонентов или весь сбор. В случаях водных растворов увлажненный сбор тщательно перемешивают и подсушивают в сушильных шкафах при температуре 40–60 °С в случаях водных растворов. Влажный растительный материал очень легко поддается ферментативной и микробной порче. Температура сушки не должна превышать 60 °С во избежание денатурации составных частей растительного сырья. В случаях спиртовых растворов сбор сушат на открытом воздухе до удаления спирта при частом перемешивании. Масса сбора после высушивания должна равняться суммарной массе растительного сырья и других входящих в сбор ингредиентов.

Для уменьшения объема данной лекарственной формы некоторые производители выпускают сборы в виде *гранул и брикетов*, для чего используют специальные грануляторы и прессы (брикетировочные машины) для получения брикетов.

Упаковка, маркировка, транспортирование, хранение. Требования к упаковке, маркировке, транспортированию и хранению лекарственного растительного сырья и сборов из него регламентированы АНД, а также ГФУ.

Упаковка. Высушенное растительное сырье занимает большой объем, что усложняет его перевозку и хранение. Кроме того, в неупакованном виде

оно легко увлажняется или пересыхает, изменяет окраску. Для обеспечения сохранности сырья по показателям качества и количеству в процессе транспортирования и хранения его необходимо упаковывать в указанную в НТД на сырье тару. Упаковочная тара должна быть чистой, без постороннего запаха, однородной для каждой партии сырья.

Для упаковки сырья обычно используют мешки тканевые одинарные или двойные, мешки бумажные из крафт-бумаги многослойные или двойные, пакеты бумажные одинарные или двойные, мешки полиэтиленовые, тюки тканевые, кипы, обшитые или не обшитые тканью, ящики из листовых древесных материалов и из гофрированного картона. Мешки используют для упаковки плодов, семян, измельченных коры, корней и корневищ. В двойные мешки упаковывают тяжеловесное, гигроскопичное и сыпучее сырье (цветки цитварной полыни, корень алтея, корень солодки, соплодия ольхи, сырье в виде порошка, сборы). При упаковке сырья в двойные мешки предварительно один мешок вкладывают в другой. Для удобства перемещения углы мешков после наложения швов оттягивают в "ушки". Масса сырья, упакованного в мешки, для тканевых мешков не должна превышать 50 кг, для бумажных и полиэтиленовых – 15 кг, для бумажных пакетов – 5 кг нетто.

В тюки тканевые, продолговатые и имеющие форму ящика, упаковывают такое лекарственное сырье, которое из-за недостаточной силы сцепления не может подвергаться прессованию (листья толокнянки, трава чабреца, цветки бузины, соплодия ольхи, корневища аира и др.). Масса сырья, упакованного в тюки, должна быть не более 50 кг нетто. Для формирования тюков используют нередко специальные тюковальные ящики.

Кипы используются для упаковки коры, корней, корневищ, листьев, трав (кроме мелких видов сырья). Обычно используют кипы, обшитые тканью. Их получают прессованием сырья механическим или ручным прессом и обтягиванием кипы тканью. Для упаковки таких объектов, как неочищенные корни солодки, сырье прессуют гидравлическим прессом и упаковывают в кипы, не обшитые тканью, обтянутые поперек в четырех местах стальной упаковочной лентой. Масса сырья в кипах должна быть не более 200 кг нетто.

Хрупкие и сыпучие виды лекарственного сырья упаковывают в ящики из листовых древесных материалов. Перед упаковкой ящики внутри выстилают оберточной и мешочной бумагой или же подпергаментом.

Сырье в ящики помещают насыпью (цветки ромашки, арники), укладывают слоями (трава золототысячника, цветки ландыша), в предварительно расфасованном виде (ликоподий в бумажных пакетах, эфирные масла в емкостях из оцинкованной жести). Заполненные и закрытые ящики окантовывают стальной упаковочной лентой. Используются также ящики из гофрированного картона, выстланные внутри мешочной бумагой или подпергаментом, снаружи оклеенные бумажной клеевой лентой или окантованные стальной проволокой.

Масса сырья в ящиках из листовых древесных материалов не должна превышать 30 кг, в картонных – 25 кг нетто.

Для упаковки фасованного лекарственного растительного сырья и сборов используют следующие виды потребительской тары: пачки картонные для упаковывания продукции на автоматах, пакеты бумажные или полиэтиленовые, обертки бумажные для упаковки брикетов (прессованных сборов), контурную ячейковую упаковку, фильтр-пакеты.

Маркировка. Маркировочные обозначения на таре груза в виде надписей на бирках или ярлыках облегчают обращение с сырьем при поступлении на склад, при отправке со склада и в процессе хранения. Маркировку наносят на тару несмываемой краской крупным шрифтом, указывая: наименование предприятия-отправителя; наименование лекарственного растительного сырья; количество сырья (масса нетто и брутто); время заготовки; номер партии; НТД на конкретный вид сырья.

На пакеты или банки, вложенные в ящики, наклеивают этикетки с теми же данными. В каждую упаковку вкладывают упаковочный лист, указывая: наименование предприятия-отправителя; наименование сырья; номер партии; фамилию или номер упаковщика.

Транспортирование. Лекарственное сырье должно транспортироваться в сухих, чистых, не имеющих постороннего запаха и не зараженных амбарными вредителями транспортных средствах. Транспортирование ядовитого, сильнодействующего и эфирно-масличного сырья должно проводиться отдельно от других видов сырья.

При транспортировании и отпуске сырья каждую партию сопровождают документом о качестве сырья, выданным отправителем.

Хранение. Лекарственное растительное сырье должно храниться в сухих, чистых, хорошо вентилируемых складских помещениях, не зараженных амбар-

ными вредителями, защищенных от воздействия прямых солнечных лучей, при температуре 10–12 °С.

Помещения для хранения могут быть временными (навесы, амбары, чердаки) и постоянными (специально оборудованные складские помещения).

Склад должен иметь ряд помещений: приемное отделение, где производится оформление документов, проверка качества упаковки, маркировки, а также отбор проб для анализа; изолятор для временного хранения сырья, зараженного вредителями; помещение для временного хранения и подработки нестандартного сырья; помещения для раздельного хранения различных групп сырья. Условия хранения в складских помещениях должны обеспечивать сохранность сырья по внешним признакам и содержанию биологически активных веществ в течение установленного для него срока годности.

Основными факторами, воздействующими на лекарственное растительное сырье при хранении, являются: *внешние* – гигиенические (влажность, температура, свет) и природно-климатические (время года, зональность); *внутренние* – физико-химические и биологические процессы, протекающие в лекарственном растительном сырье.

Значительное влияние на качество сырья при хранении оказывает его влажность. Она обычно составляет от 12 до 15%. Недопустимо закладывать на хранение сырье с повышенной влажностью (выше норм, предусмотренных НТД), так как это способствует его самосогреванию, заплесневению, слеживанию и гниению. Повышенная влажность воздуха складских помещений также приводит к снижению качества сырья и уменьшению содержания в нем действующих веществ, особенно для гигроскопичных видов (цветки боярышника, ландыша, листья белены, красавки и др.). Ягоды малины, черники, смородины лучше хранить при частом проветривании.

Основная масса лекарственного сырья хранится в общих помещениях. Ядовитое, сильнодействующее и эфирно-масличное сырье, а также плоды и семена содержат раздельно по группам в изолированных помещениях.

Ядовитое (список А) и сильнодействующее (список Б) лекарственное сырье хранится в отдельном складском помещении, в сейфах или металлических шкафах под замком. На окнах должны быть металлические решетки, двери также обивают металлом. Помещение оборудуют световой и звуковой сигнализацией. После окончания работы помещение пломбируют.

В складских помещениях сырье должно храниться на стеллажах, установленных на расстоянии не менее 15 см от пола; с укладкой в штабеля высотой не более 2,5 м для ягод, семян, почек и 4 м для других видов сырья и отстоящих от стен не менее чем на 25 см, расстояние между штабелями не менее 50 см. На каждом штабеле должна быть этикетка с указанием наименования сырья, наименования предприятия-отправителя, времени заготовки, номера партии, даты поступления.

Сырье при хранении необходимо ежегодно переукладывать, проверяя наличие амбарных вредителей и соответствие длительности хранения сроку годности, указанному в нормативно-технической документации на конкретные виды сырья. Помещение склада и стеллажи во время проверки сырья дезинфицируют.

На складах зарубежных фирм по переработке лекарственного растительного сырья осуществляется контейнерное хранение.

Лекарственное растительное сырье может инфицироваться патогенными микроорганизмами на всех этапах заготовки (сбор, первичная обработка, сушка, измельчение, упаковка) и хранения. При хранении сырья принципиально соблюдение санитарного режима на складах. Неблагоприятное действие оказывают влажность, пыль, насекомые и остальные причины, повышающие микробное обсеменение и приводящие к порче лекарственного сырья. Внешними проявлениями микробной порчи растительного сырья являются изменение цвета и консистенции, загнивание, плесневение всего растения либо его частей. При этом резко снижается содержание либо полностью исчезают фармакологически активные вещества, внедрение такового недоброкачественного сырья становится бесполезным либо вредным. Наиболее подвержены порче плоды, ягоды и корневища, богатые углеводистыми соединениями, более устойчивыми являются сухие листья, корешки, кора.

Состав микроорганизмов зависит от вида лекарственного сырья, его структуры и фармакологических параметров. Преобладают грибы (*Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Saccharomyces*, *Candida*), актиномицеты и спорообразующие виды микробов (*B. subtilis*, *B. megatherium*).

Стерилизацию лекарственного растительного сырья проводят в стерилизационных коробках или в двухслойной упаковке из бязи, пергамента или других материалов радиационным методом.

Облучение объектов в конечной упаковке производят на гамма-установках, ускорителях электронов и других источниках ионизирующего

излучения дозой 25 кГр (2,5 Мрад) или другими дозами в зависимости от конкретных условий (микробная обсемененность продукции до стерилизации, радиорезистентность контаминантов, величина коэффициента надежности стерилизации).

3.1.6. Частная технология сборов

Официальным является **сбор противоастматический** (*Species antiastmaticae*) (ГФХ). Состав этого сбора следующий: листьев красавки – 2 части, листьев белены – 1 часть, листьев дурмана – 6 частей, натрия нитрита – 1 часть. Измельченные до 3 мм листья смешивают, опрыскивают раствором 1 г натрия нитрита в 2 мл воды, тщательно перемешивают до однородного увлажнения всей массы и сушат при температуре не выше 60 °С до получения 10 частей. Содержание алкалоидов в препарате должно быть 0,2-0,25% от общей массы, влаги – не более 12%, золы – не более 25%. Выпускают сбор в форме порошка (в упаковке по 80 г) и в виде сигарет (по 20 штук) под названием «Астматол» (*Astmatolum*). Применяют при бронхиальной астме. Сжигают половину чайной ложки порошка и вдыхают дым или выкуривают сигарету, содержащую указанный препарат. Зажженный порошок медленно и равномерно тлеет до полного озоления. Хранят по списку Б, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Многочисленные прописи сборов являются неофициальными, а их качество нормируется соответствующей ФС и техническими условиями (ТУ). Часто сборы одинакового лечебного действия различных производителей имеют разный состав. Существует, например, по четыре прописи грудного и вяжущего сборов; по три мочегонного, потогонного, ветрогонного; две прописи слабительного и др. (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Примеры составов некоторых сборов

Название сбора	Состав	Композиции (части по массе)			
		1	2	3	4
1	2	3	4	5	6
Вяжущий (закрепляющий) <i>Species adstringens</i>	Плоды черемухи обыкновенной	6	—	—	—
	Плоды черники обыкновенной	4	—	—	—
	Соплодия ольхи	—	7	—	—
	Корневища горца змеиного	—	3	8	5
	Корневища щавеля конского	—	—	—	5
	Корневища лапчатки прямостоячей	—	—	2	—

СБОРЫ. ЧАИ. ПОРОШКИ

Грудной Species pectorales	Почки сосновые	–	–	1	–
	Листья мать-и-мачехи	2	4	–	2
	Листья подорожника	–	3	–	–
	Листья шалфея	–	–	1	–
	Трава душицы	1	–	–	–
	Корень алтея	2	–	2	2
	Корень солодки	–	3	2	2
	Плоды аниса	–	–	1	–
	Плоды фенхеля	–	–	–	1
Успокоительный Species sedativae	Листья мяты перечной	2	–	–	–
	Листья трилистника	2	–	–	–
	Соплодия (шишек) хмеля	1	–	–	–
	Корень и корневища валерианы	1	–	–	–
Желчегонный Species cholagogae	Соцветия бессмертника песчаного	4	4	–	–
	Листья мяты перечной	2	2	–	–
	Листья трилистника	3	–	–	–
	Трава и соцветия водяного тысячелистника	–	2	–	–
	Плоды кориандра	2	2	–	–
Мочегонный Species diureticae	Листья толокнянки	6	4	–	–
	Листья березы повислой	–	–	5	2
	Трава хвоща полевого	–	–	5	4
	Цветы василька синего	2	–	–	–
	Корень солодки	2	2	–	–
	Плоды можжевельника обыкновенного	–	4	–	4
Потогонный Species diaphoreticae	Соцветия липы	5	–	2	–
	Плоды малины	5	4	2	–
	Плоды аниса	–	–	2	–
	Листья мать-и-мачехи	–	4	2	–
	Листья брусники	–	–	2	–
	Трава душицы обыкновенной	–	2	–	–
Противогемор- роидальный Species antihae- morrhodis	Листья сенны	2	–	–	–
	Трава тысячелистника	2	–	–	–
	Плоды кориандра	2	–	–	–
	Кора крушины	2	–	–	–
	Корень солодки	2	–	–	–
Ветрогонный Species carminative	Листья мяты перечной	3,3	2,5	–	–
	Корневища с корнями валерианы	3,3	2,5	–	–
	Плоды тмина	3,3	2,5	2,5	–
	Плоды фенхеля	–	2,5	–	–
	Соцветия ромашки аптечной	–	–	5	–
	Трава душицы обыкновенной	–	–	2,5	–

В настоящее время отмечается тенденция к замене сборов аналогичными суммарными препаратами, а именно полностью и быстро **растворимыми лечебными чаями**. Технология таких чаев состоит в том, что растительное сырье тщательно экстрагируют, затем точно рассчитанное количество вытяжек из различного растительного сырья смешивают и подают в распылительную сушилку. При этом продукт быстро обезвоживается при соблюдении щадящих

технологических условий. Полученный порошок дозируют и упаковывают в одноразовые герметичные пакеты из фольги (стики) или специальных видов бумаги.

В последнее время, наряду с широко известными экстрагентами, применяются новые способы экстракции с помощью сжиженных газов, фреонов, хладонов. Они являются селективными экстрагентами в отношении каротиноидов, токоферолов, жирных и эфирных масел, терпеноидов и других соединений липофильной природы. Использование сжиженных газов позволяет осуществлять процесс без термического воздействия и сохранить в нативном состоянии термолабильные соединения, повысить выход целебных компонентов.

Кроме того, получил распространение способ экстракции растительного сырья пищевой жидкой двуокисью углерода. Это соединение термически устойчиво при обычных температурах, химически инертно, что также позволяет сохранить нативные свойства извлекаемых биологически активных веществ. Экстракция в среде жидкой двуокиси углерода исключает окисление за счет отсутствия аэрации.

Более подробно промышленное производство растворимых чаев приведено в главе «Экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья».

3.2. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПОРОШКОВ

Порошки (*Pulveres*) – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ, обладающая свойством сыпучести.

В зависимости от состава порошки делят на *простые* (*Pulveres simplices*), которые состоят из одного ингредиента и *сложные* (*Pulveres compositi*), состоящие из нескольких ингредиентов. В зависимости от характера дозирования порошки подразделяют на *разделенные* на отдельные дозы (*Pulveres divisi*) и *неразделенные* (*Pulveres indivisi*). В зависимости от способа применения порошки бывают *для внутреннего и наружного применения*.

По определению ГФУ порошки для внутреннего и наружного применения представляют собой лекарственную форму, которая состоит из твердых отдельных сыпучих частиц разной степени измельченности. Они содержат одно или больше действующих веществ с наполнителями или без них. Если необхо-

димо, используют красители и ароматизаторы, разрешенные к медицинскому применению. Порошки выпускаются в однодозовых и многодозовых контейнерах. Каждую дозу порошка с многодозового контейнера отбирают для отмеривания прописанного количества. При однодозовой фасовке каждая доза должна быть упакована в индивидуальный контейнер.

Порошки, которые предназначены для применения на больших открытых ранах или на сильно поврежденной коже должны быть стерильны.

Порошки для внутреннего (орального) применения обычно применяют с водой или другой подходящей жидкостью.

Шипучие порошки – одно- или многодозовые порошки, которые содержат кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углекислого газа. Предназначены для растворения или диспергирования в воде перед растворением.

Порошки согласно ГФУ классифицируют по просеиванию сквозь сито определенного номера:

- грубый (не менее 95% порошка должен проходить сквозь сито номер 1400 и не больше 40% массы порошка – сквозь сито номер 355);
- средне-мелкий (не менее 95% порошка должен проходить сквозь сито номер 355 и не больше 40% массы порошка – сквозь сито номер 180);
- мелкий (не менее 95% порошка должен проходить сквозь сито номер 180 и не больше 40% массы порошка – сквозь сито номер 125);
- очень мелкий (не менее 95% порошка должен проходить сквозь сито номер 125 и не больше 40% массы порошка – сквозь сито номер 90).

Порошки как лекарственная форма обладают рядом положительных свойств. При измельчении лекарственных веществ увеличивается их адсорбционная активность и растворимость. В состоянии порошка лекарственные вещества обладают высокой лечебной активностью, поскольку, по мере диспергирования частиц облегчается и ускоряется всасывание растворимых и особенно трудно растворимых лекарственных веществ.

Нерастворимые вещества (активированный уголь, висмута нитрат, белая глина, тальк и др.) в состоянии высокой дисперсности в максимальной степени проявляют свое адсорбирующее, обволакивающее и антисептическое действие.

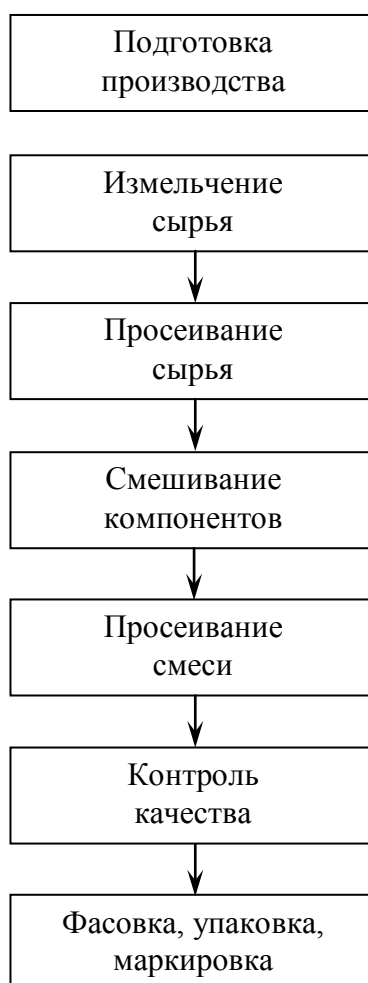
Порошкам свойственны и недостатки – мелкодисперсные вещества в результате резкого увеличения удельной поверхности легко подвергаются неблагоприятным воздействиям света, влаги и кислорода воздуха. Гигроскопичные

вещества легко отсыревают, а вещества, содержащие кристаллизационную воду или летучие компоненты, легко их теряют («выветриваются») при несовершенной упаковке. Порошки могут приобретать посторонний запах, адсорбируя пары пахучих веществ. Кроме того, к недостаткам этой лекарственной формы относят: более медленное терапевтическое воздействие по сравнению с жидкими лекарственными формами; раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Всех этих недостатков можно избежать при правильном хранении, как исходных ингредиентов, так и самих порошков.

Основные требования, которые предъявляются к порошкам: сыпучесть, равномерное распределение веществ во всей массе сложного порошка, однородность смешивания, точность дозирования, стабильность. В зависимости от медицинского применения и способа употребления порошки должны иметь определенный размер частиц.

3.2.1 Технология порошков

Процесс производства данной лекарственной формы состоит из следующих стадий и операций:



Измельчение исходных материалов. На стадии измельчения важен правильный выбор измельчающих машин: учитываются физико-химические свойства материала, размер исходного материала и конечного продукта, общее количество материала, подлежащего измельчению.

При проведении процесса измельчения руководствуются требованиями НТД к величине частиц измельченного материала, а выбор машин определяется заданной степенью измельчения и свойствами измельчаемого материала.

Измельчающие машины могут быть классифицированы по различным признакам:

- *по назначению*: предварительного и окончательного измельчения;
- *по способу измельчения материала*: изрезающие (траворезки, корне-резки), раздавливающие и истирающие (валки, бегуны, жернова, эксцельсиор), ударно-центробежные мельницы (молотковые, крестобойные, дезинтегратор, дисмембратор), ударно-истирающие (шаровые и стержневые мельницы), машины сверхтонкого измельчения (вибромельницы, коллоидные и струйные мельницы);
- *по степени измельчения материала* (дробилки крупного, среднего и мелкого дробления, мельницы тонкого и коллоидного измельчения);
- *по характеру рабочего инструмента* (машины дисковые, шаровые, ножевые, роторные и др.).

Разделение частиц порошка по размерам. В зависимости от медицинского назначения и способа применения к порошкам предъявляют различные требования в отношении дисперсности. Кристаллические порошки, предназначенные для растворения перед употреблением их больным (магния сульфат, кислота борная и др.), обычно выпускают в виде порошков с размером частиц 0,2–0,3 мм. Порошки-присыпки, предназначенные для лечения различных повреждений кожи или слизистых оболочек, должны быть измельчены очень мелко (0,090–0,093 мм) с целью увеличения суммарной поверхности частиц этих веществ и уменьшения их травмирующего воздействия.

При получении сложных порошков в промышленных условиях каждое вещество, входящее в состав смеси, измельчают отдельно и просеивают сквозь соответствующее сито. При просеивании смесей через отверстия сит прежде всего проходят частицы более мелкие и обладающие большей удельной массой. Потом отсеиваются более легкие и более крупные частицы. В результате этого

отсев расположится слоями разного качества. Поэтому материалы после их просеивания необходимо снова тщательно смешать.

В промышленных условиях используют механические конструкции сит: *вращающиеся, качающиеся, вибрационные*. По конструкции виброустройства различают 3 вида вибрационных грохотов в зависимости от: *электромагнитные, гирационные, инерционные*.

Смешивание отдельных компонентов. Смешивание порошков производят в смесителях. Наиболее простым и легким способом смешивания является такой, при котором ингредиенты входят приблизительно в равных количествах, с частицами одинаковых размеров, близкими по плотности. Все компоненты засыпают в смеситель и производят перемешивание до получения однородной смеси. Если при указанных равных условиях удельная масса смешиваемых порошков различна, то тогда продолжительность перемешивания увеличивается.

Если в смесь входит компонент в небольшом количестве, то для повышения равномерности распределения необходимо дополнительное измельчение его частиц. При этом, чем меньше концентрация его в смеси, тем мельче должны быть частицы этого ингредиента. При значительной разнице в размерах частиц отдельных компонентов целесообразно уменьшить крупные частицы их до размеров наименьших с целью получения более равномерной смеси.

Если к большому количеству веществ надо добавить незначительное количество ядовитого или сильнодействующего ингредиента, то сначала необходимо последнее вещество тщательно смешать с одним из ингредиентов или индифферентным порошкообразным веществом. Первым в смеситель загружают вещество, которое имеется в наибольшем количестве, а затем к нему прибавляют приготовленную смесь с ядовитым или сильнодействующим веществом, после чего производят тщательное перемешивание.

В некоторых случаях вещества, входящие в состав смеси в небольших количествах, рациональнее растворить в небольшом количестве растворителя. Полученным раствором увлажняют смесь с остальным материалом.

Эфирные масла в небольших количествах добавляют к порошкам почти так же, как ядовитые и сильнодействующие вещества, то есть, их смешивают с небольшим количеством порошка или приготавливают спиртовой раствор.

Смешивание порошкообразных продуктов производится в специальных смесителях. Смесители классифицируют: *по характеру процесса смешивания* (конвективного или диффузионного), *конструктивному признаку* (барабанные

смесители с вращающимся корпусом и вращающимися лопастями), *способу воздействия на смесь* (гравитационные, центробежные), *характеру протекающего в них процесса смешивания* (периодический или непрерывный) и другим признакам.

Качественной характеристикой процесса смешивания является однородность состава любой из проб, взятой из разных зон смесителя. На процесс смешивания влияют следующие факторы: поверхностные силы (электростатические, молекулярные, ван-дер-ваальсовы), форма и величина частиц и их плотность. Время смешивания простых и сложных прописей в сухом состоянии составляет от 3 до 12 мин, а при увлажненном состоянии от 5 до 20 минут. При смешивании необходимо также учитывать характер порошкообразного материала (ядовитость, токсичность, окрашенность, летучесть и т.д.). **Основной принцип смешивания:** к большему количеству добавляют меньшее, чтобы избежать потери малых количеств веществ.

Процессы измельчения, просеивания и смешивания являются основными операциями при производстве порошков и лекарственных сборов.

Фасовка и упаковка порошков. Фармацевтическая промышленность выпускает простые и сложные порошки в одноклизовых и многодозовых упаковках (неразделенных). *Одноклизовые контейнеры* представлены пакетами или стиками из фольги, специальных видов бумаги или полиэтиленцеллюлозной пленки. *Многодозовые упаковки* – это стеклянные банки из темного стекла, пластиковые флаконы с просеивающими крышками, упаковки с механическим распылителем, контейнеры под давлением, полиэтиленовые или многослойные бумажные пакеты.

При производстве, упаковке, хранении и реализации порошков должны быть использованы мероприятия, обеспечивающие необходимую микробную чистоту, а стерильные порошки изготавливают с применением материалов и методов, гарантирующих стерильность.

Стандартизацию порошков проводят по тестам согласно методик, приведенных в ГФУ:

- описание;
- идентификация (п. 2.9.12);
- измельченность (ситовым анализом – п. 2.9.12);
- однородность массы или однородность содержания активного вещества для порошков в одноклизовых контейнерах (п. 2.9.5 и п. 2.9.6);
- потеря массы при высушивании или наличие воды;

- сопутствующие примеси;
- количественное содержание активных веществ и антимикробных консервантов (отклонение в содержании действующего вещества должно быть не более $\pm 10\%$ от прописанного);
- стерильность (п. 2.6.1) или микробиологическая чистота (п. 5.1.4).

Порошки для внутреннего применения дополнительно испытывают на растворимость, определяют массу многодозового контейнера и однородность массы доз, которые извлекаются из многодозовых контейнеров.

Фасовка порошков производится с помощью специальных дозаторов: в основном шнековых и вакуумных, работающих по объемному принципу. Объемные дозаторы просты по устройству, несложны в эксплуатации и при относительной погрешности в 2-3% обеспечивают производительность до 300 доз в минуту. С уменьшением величины дозы и увеличением скорости дозирования погрешность возрастает.

Принцип работы шнекового дозатора показан на рис. 3.1. Порошок загружают в бункер (1). С помощью регулятора он подается направляющей мешалкой (3) через дроссельный клапан (4) вниз в загрузочную воронку (2), в которой поддерживается уровень порошка. Процесс дозирования осуществляется поворотом вертикального дозирующего шнека (5) в подготовленный флакон (6).

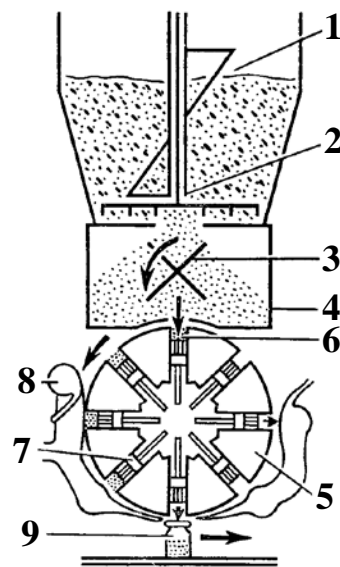
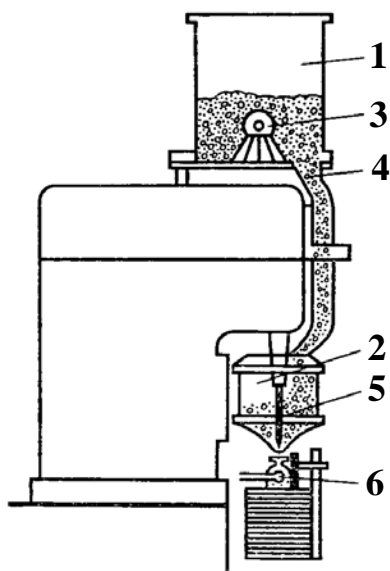


Рис. 3.1. Устройство шнекового дозатора. Рис. 3.2. Схема камерно-вакуумного дозатора. *Объяснение в тексте.*

Принцип работы камерного вакуумного дозатора представлен на рис. 3.2. Фасуемый порошок подается в загрузочную воронку (1). Мешалки (2 и 3), вращающиеся соответственно вокруг вертикальной и горизонтальной осей, обеспечивают равномерное распределение порошка в наполнительной камере (4).

В роторе (5), замыкающем низ наполнительной камеры, расположены 8 дозировочных отверстий (6). Из центра колеса в эти отверстия установлены на резьбе дозирующие поршни (7), определяющие объем наполнения.

Ротор периодически, после каждого цикла, поворачивается на 1/8 его объема, дозировочные отверстия устанавливаются под наполнительной камерой, при этом порошок всасывается в находящиеся под вакуумом отверстия. После двух циклов наружная поверхность наполнительного колеса очищается ракелем (8), а избыток порошка отсасывается. Дальнейшие два цикла переводят ротор в положение совмещения с отверстием горловины подготовленного флакона (9). Порошок высыпается во флакон под воздействием короткого импульса сжатого воздуха.

3.2.2 Частная технология и номенклатура порошков

Соль карловарская искусственная (*Sal carolinum factitium*) – белый порошок, растворим в 10 частях воды. Состав: натрия сульфата высушенного – 44 части, натрия гидрокарбоната – 36 частей, натрия хлорида – 18 частей, калия сульфата – 2 части. Порошки измельчают и просеивают. Полученные средне-мелкие порошки в указанных выше соотношениях смешивают, просеивают (размер 0,2 мм) и снова перемешивают. Препарат стандартизируют по количественному содержанию каждого компонента смеси. Фасуют препарат в стеклянные банки или полиэтиленовые пакеты по 50-125 г. Хранят в сухом прохладном месте. Применяют в качестве слабительного и желчегонного средства.

Порошок корня солодкового сложный (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*) – зеленовато-желтого цвета, укропного запаха, горьковато-сладкого вкуса. Состав: корня солодкового и листьев сенны – по 20 частей, плодов фенхеля и серы очищенной – по 10 частей, сахара – 40 частей. Среднемелкие порошки указанных веществ смешивают, просеивают (размер 0,2 мм) и снова перемешивают. Препарат упаковывают в банки из темного стекла. Хранят в сухом, защищенном от света месте. Применяют как легкое слабительное.

Гальманин (*Galmaninum*) – белый или розоватый, жирный на ощупь порошок. Состав: кислоты салициловой – 2 части, цинка оксида – 10 частей, таль-

ка и крахмала – по 44 части. Все компоненты должны быть в виде наимельчайшего порошка, поэтому их по отдельности предварительно измельчают и просеивают (размер 0, 09 мм), смешивают и снова просеивают. Препарат упаковывают в пластиковые флаконы по 100 г. Хранят в сухом месте. Применяют наружно в виде присыпки как антисептическое и подсушивающее средство при потливости ног.

Детская присыпка (*Aspersio puerilis*) – белый порошок. Состав: крахмала и цинка оксида – по 10 частей, талька – 80 частей. Технология аналогична гальманину. Препарат упаковывают в полиэтиленовые флаконы по 50-100 г с просеивающей крышкой или механическим распылителем. Хранят в сухом месте. Применяют наружно при заболеваниях кожи.

Присыпка амиказола (*Aspersio Amycazoli*) – белый или слегка сероватый порошок. Состав: амиказола – 2 или 5 частей, талька – 98 или 95 частей. Технология аналогична гальманину. Препарат выпускают в пакетах из специальных видов бумаги или фольги по 40 г. Хранят по списку Б, в защищенном от света месте. Применяют наружно как противогрибковое средство.

Из простых порошков промышленностью выпускают: **магния сульфат** (*Magnesii sulfas*) в упаковке по 5, 10, 30 и 50 г; **кислоту борную** (*Acidum boricum*) в пакетах из полиэтиленцеллофановой пленки по 10 г; **калия перманганат** (*Kalii permanganas*) в упаковке по 5 и 10 г и др.

Простота технологии, возможность регулирования степени дисперсности ингредиентов, в некоторых случаях положительное влияние кристаллической структуры веществ на биологическую доступность, отсутствие наполнителей, точность дозирования, удобство применения, что особенно важно для больных детского и пожилого возраста, универсальность состава, удобство хранения и транспортирования – все это позволяет максимально использовать терапевтическую активность лекарственных веществ и не уменьшает актуальность лекарственной формы порошки.

ГЛАВА 4. ТАБЛЕТКИ. ГРАНУЛЫ. ДРАЖЕ. ПЕЛЛЕТЫ. ЛЕДЕНЦЫ. РЕЗИНКИ ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ. ПЛИТКИ

Таблетки (Tabulettae, от лат. *tabula* – доска, *tabela* – дощечка, плитка) – твердая лекарственная форма, содержащая одну дозу одного или нескольких действующих веществ, получаемая прессованием определенного объема частиц. Большинство таблеток предназначено для приема внутрь. Некоторые таблетки проглатывают целыми, некоторые – предварительно разжевывают, другие же растворяют или диспергируют в воде перед применением или оставляют во рту, где действующее вещество высвобождается.

Еще в «Каноне врачебной науки» Абу Али ибн Сины упоминались такие лекарственные формы, как лепешки (являющиеся прообразом современных таблеток), которые в зависимости от назначения и дозировки, делились на дозированные формы для непосредственного применения и недозированные, для хранения и последующего применения.

Первые сведения о таблетках относятся к середине XIX века. В 1844 году в Англии Брокедоном был получен патент на приготовление таблеток калия гидрокарбоната методом прессования. В 1846-1897 годах производство таблеток было налажено в США, Франции, Швейцарии. В 1872 году в Германии таблетки впервые получил Розенталь.

В России первая крупная таблеточная мастерская была открыта в 1895 году на заводе Военно-врачебных заготовлений в Петербурге (ныне ОАО «Фармстандарт-Октябрь»).

В 1900 году член комиссии «По спрессованию медикаментов запаса полевой аптеки при аптечном отделе завода военно-врачебных заготовлений» профессор Л.Ф. Ильин написал первую диссертационную работу «О спрессованных медикаментах или таблетках». В 1901 году впервые таблетки как дозированная лекарственная форма включены в Шведскую фармакопею.

Таблетки, выпускаемые фармацевтической промышленностью, составляют значительную часть производства готовых лекарственных средств. Промышленное производство таблеток во всем мире ежегодно возрастает.

4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ТАБЛЕТОК

Таблетки, как лекарственная форма, получили широкое распространение во всем мире, благодаря их следующим **положительным качествам**:

- должный уровень механизации на основных стадиях и операциях, обеспечивающий высокую производительность, чистоту и гигиеничность производства данных лекарственных форм;
- точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ;
- портативность таблеток, обеспечивающая удобство их отпуска, хранения и транспортировки;
- длительная сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии;
- для веществ недостаточно устойчивых – возможность нанесения защитных оболочек;
- возможность маскировки неприятных органолептических свойств (вкус, запах, красящая способность), что достигается нанесением покрытий;
- сочетание лекарственных веществ, 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 определенных покрытий, использованием специальной технологии и состава таблеток-ядер);
- регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в определенные промежутки времени (многослойные таблетки);
- предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств – благодаря нанесению на поверхности таблеток соответствующих надписей.

Однако таблетки имеют и некоторые **недостатки**:

- действие лекарственных препаратов в таблетках развивается относительно медленно;
- таблетки невозможно ввести при рвоте и бессознательном состоянии;

- при хранении таблетки могут цементироваться, при этом увеличивается время распадаемости;
- в состав таблеток могут входить вспомогательные вещества, вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую оболочку желудка);
- 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.

Таблетки могут быть классифицированы по различным признакам:

- 1) по составу: *простые* (однокомпонентные) и *сложные* (многокомпонентные);
- 2) по структуре строения: *однослойные, многослойные* (не менее двух слоев) и *каркасные, без оболочки (покрытия) или покрытые оболочкой*;
- 3) по форме: круглые, овальные, продолговатые (таблетки прямоугольной формы с двумя противолежащими закругленными краями), многоугольные (треугольные, четырехугольные (квадратные, ромбовидные, трапециевидные), пятиугольные, шестиугольные), специфической формы;
- 4) по назначению и способу применения.

Таблетки, покрытые оболочкой, подразделяют по характеру покрытия: с *дражированным, пленочным и прессованным сухим покрытием*.

Однослойные таблетки состоят из прессованной смеси лекарственных и вспомогательных веществ и однородны по всему объему лекарственной формы.

В *многослойных таблетках* лекарственные вещества располагаются послойно. При применении в многослойных таблетках химически несовместимых веществ обеспечивается минимальное их взаимодействие.

Каркасные (или скелетные) таблетки имеют нерастворимый каркас, пустоты которого заполнены лекарственным веществом. Отдельная таблетка представляет собой как бы губку, пропитанную лекарством. При приеме каркас ее не растворяется, сохраняя свою геометрическую форму, а лекарственное вещество диффундирует в желудочно-кишечный тракт.

Формы таблеток, выпускаемые фармацевтической промышленностью – самые разнообразные: цилиндры, шары, кубы, треугольники, четырехугольни-

ки и др. Самой распространенной является плоскоцилиндрическая форма с фаской и двояковыпуклая форма, удобная для глотания. Кроме того, пуансоны и матрицы для производства таблеток таких форм более просты и не вызывают особых затруднений при их установке на таблеточные машины.

Большинство существующих фасовочных и упаковочных автоматов также приспособлено для работы с плоскоцилиндрическими и двояковыпуклыми таблетками.

Плоскоцилиндрическая без фаски форма таблеток для производства не рекомендуется, так как при расфасовке и транспортировке наблюдается разрушение острых краев таблеток, в результате чего теряется их товарный вид.

Размер таблеток колеблется от 4 до 25 мм в диаметре. Таблетки диаметром свыше 25 мм называются *брикетами*. Наиболее распространенными являются таблетки диаметром от 4 до 12 мм. Таблетки диаметром более 9 мм имеют одну или две риски (нанесенные перпендикулярно одна к другой), 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, быть целыми, без выщербленных краев, поверхность их должна быть гладкой и однородной. Таблетки должны обладать достаточной прочностью и не должны крошиться. Геометрическая форма и размеры таблеток определяются стандартом – ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры». Он предусматривает, в основном, 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 (табл. 4.1). Плоскоцилиндрические таблетки выпускаются 14 типоразмеров с диаметром в диапазоне от 4,0 до 20,0 мм; двояковыпуклые таблетки без покрытия выпускаются 10 типоразмеров – от 4,0 до 13,0 мм, таблетки с покрытием – от 5,0 до 10,0 мм (табл. 4.2). Диаметр таблеток определяется в зависимости от их массы (табл. 4.3). Высота плоскоцилиндрических таблеток должна быть в пределах 30-40% от диаметра. Таблетки продолговатой формы называют **каплеты**. Специфическая форма таблеток может быть обусловлена способом применения препарата или его фармакологическим действием.

Некоторые таблетки (в странах СНГ – это таблетки, содержащие наркотики), имеют на поверхности надписи с названием препарата. Они делаются в виде вогнутых отпечатков, так как выпуклые буквы на торце таблеток значительно больше подвержены истиранию и разрушению.

В зависимости от назначения и способа применения таблетки делят на следующие группы:

Oriblettae – таблетки, применяемые перорально. Лекарственные вещества всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Эти таблетки принимают внутрь, запивая водой.

Resoriblettae – таблетки, применяемые сублингвально; лекарственные вещества всасываются слизистой оболочкой полости рта.

Implantablettae – таблетки, изготовленные асептически, применяются для имплантации. Рассчитаны на постепенное всасывание лекарственных веществ с целью пролонгирования лечебного эффекта.

Injectablettae – таблетки, изготавливаемые асептически, применяются для получения инъекционных растворов лекарственных веществ.

Solublettae – таблетки, используемые для приготовления растворов различного фармацевтического назначения.

Dulciblettae bacilli, boli, uretratoria, vagitoria – прессованные уретральные, вагинальные и ректальные лекарственные формы.

Таблетки для внутреннего применения классифицируют как:

- таблетки без оболочки;
- таблетки, покрытые оболочкой;
- таблетки «шипучие»;
- таблетки растворимые;
- таблетки диспергируемые;
- таблетки кишечнорастворимые;
- таблетки с модифицированным высвобождением;
- таблетки для применения в ротовой полости (оромукозальные);
- оральные лиофилизаты.

Таблица 4.1

Формы таблеток, производимых за рубежом









































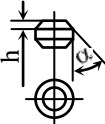
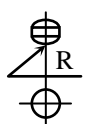
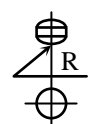

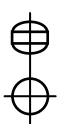
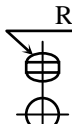


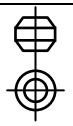
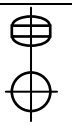
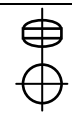
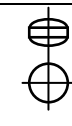
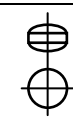

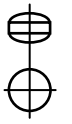
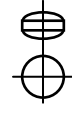
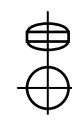
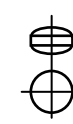

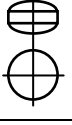
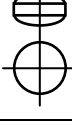
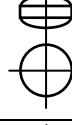
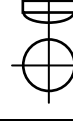

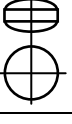
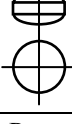
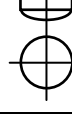

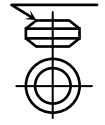
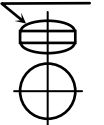
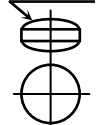
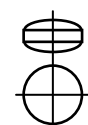
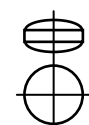

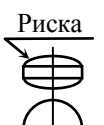
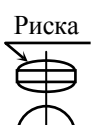
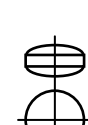
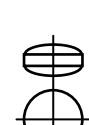
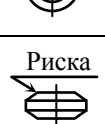
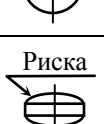
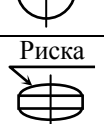

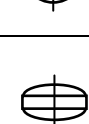
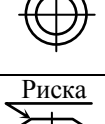

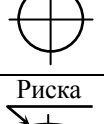
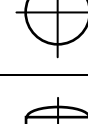
						
плоскоцилиндрическая, простая	плоскоцилиндрическая с углубленной панелью	плоскоцилиндрическая с углубленными центрами	плоскоцилиндрическая с вырезанным центром	плоскоцилиндрическая с фаской	плоскоцилиндрическая с фаской и углубленными центрами	плоскоцилиндрическая с фаской и вырезанным центром
						
плоскоцилиндрическая с усиленной фаской	плоскоцилиндрическая с фаской и одной риской	плоскоцилиндрическая с усиленной фаской и одной риской	плоскоцилиндрическая с фаской и двумя рисками	плоскоцилиндрическая с усиленной фаской и двумя рисками	цилиндрическая с мелкой сферой	цилиндрическая с нормальной сферой
						
цилиндрическая с глубокой сферой	цилиндрическая шарообразная	круглая с нормальной сферой и одной риской типа «А»	круглая с нормальной сферой и двумя рисками типа «А»	дражеобразная, простая	круглая с фаской и сферой	круглая с углубленными центрами
						
круглая, плоская с ободком	круглая с ободком и вырезанным центром	круглая с нормальной сферой и надписью	сферическая эллипсоидная	сферическая овальная	сферическая миндалевидная	сферическая капсулевидная (облонг)
						
сферическая капсулевидная с товарным знаком	сферическая пилевидная	плоская прямоугольная с закругленными углами	плоская прямоугольная с ромбовидными углами	плоская квадратная с закругленными углами	плоская квадратная с ромбовидными углами	сферическая ромбовидная
						
сферическая треугольная	плоская пятиугольная	плоская шестиугольная	плоская восьмиугольная	плоская сердцевидная		

Таблица 4.2

Типоразмерный ряд таблеток (ОСТ 64-072-89)

Диаметр табл., мм	h	$\alpha = 60^\circ$	R = 2 \varnothing мелкая		R = 1,5 \varnothing нормальная		R = 1,1 \varnothing полуглубокая		R = 0,75 \varnothing глубокая	
4	0,2		R = 8		R = 6		Не выпускается		Не выпускается	
5	0,2		R = 10		R = 7,5		R = 5,5		R = 3,75	
6	0,3		R = 12		R = 9		R = 6,6		R = 4,5	
7	0,3		R = 14		R = 10,5		R = 7,7		R = 5,25	
8	0,3		R = 16		R = 12		R = 8,8		R = 6,0	
9	0,3		R = 18		R = 13,5		R = 9,9		R = 6,75	
10	0,3		R = 20		R = 15		R = 11		R = 7,5	
11	0,4		R = 22		R = 16,5		R = 12,1		R = 8,25	
12	0,4		R = 24		R = 18		R = 13,2		R = 9,0	
13	0,4		R = 26		R = 19,5		R = 14,3		Не выпускается	

Продолжение табл. 4.2

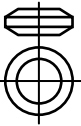
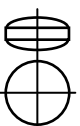
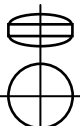
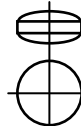
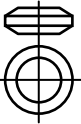
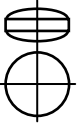
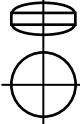
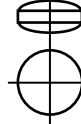

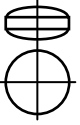
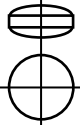
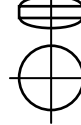
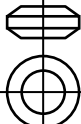
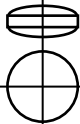
Диаметр табл., мм	h	$\alpha = 60^\circ$	R = 2 \varnothing мелкая		R = 1,5 \varnothing нормальная		R = 1,1 \varnothing полуглубокая		R = 0,75 \varnothing глубокая
14	0,5		R = 28		R = 21		R = 15,4		Не выпускается
15	0,5		R = 30		R = 22,5		R = 16,5		Не выпускается
16	0,5		R = 32		R = 24		R = 17,6		Не выпускается
20	0,7		Не выпускается		R = 30		Не выпускается		

Таблица 4.3

Шкала: масса-диаметр

по ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры»

Масса таблетки, г	Диаметр таблетки, мм
От 0,02 до 0,04	4
	5
От 0,04 до 0,08	6
	7
От 0,08 до 0,15	8
	9
От 0,15 до 0,20	10
	11
От 0,20 до 0,30	12
	13
От 0,30 до 0,40	14
	15
От 0,40 до 0,65	16
	20
От 0,65 до 0,85	
От 0,50 до 1,10	
От 0,65 до 1,35	
От 0,80 до 1,65	
От 0,95 до 2,00	
Свыше 1,80	

Таблетки «шипучие» – таблетки без оболочки, основную массу которых составляют кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, которые быстро реагируют в присутствии воды с выделением углекислого газа. Таблетки «шипучие», растворимые и диспергируемые предназначены для растворения или диспергирования в воде до образования соответственно раствора или однородной суспензии перед приемом.

Таблетки с модифицированным высвобождением – таблетки с оболочкой или без нее, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные способами, которые предназначены для регулирования скорости, места или времени высвобождения действующих веществ. К ним относятся таблетки с пролонгированным, отсроченным и пульсирующим высвобождением.

В названиях препаратов в форме таблеток пролонгированного действия могут применяться термины «*ретард*», «*депо*», означающие высвобождение лекарственного вещества с пониженной скоростью. Выпускаются также таблетки «*рапид ретард*», из которых одна часть действующего вещества высвобождается быстро, а другая – медленно.

В зависимости от дозировки лекарственного вещества выделяют таблетки «*митте*», «*семи*» и «*форте*» – таблетки, соответственно, с минимальной, средней и высокой дозировкой и минимально, средне и сильно выраженным действием лекарственного вещества.

Выпускают *таблетки жевательные*, быстро распадающиеся при разжевывании на однородные части, наполнителями которых является маннит, сорбит, лактоза, декстроза, мальтоза, глюкоза или ксилит с добавлением красителей и ароматизаторов. Жевательные таблетки больших размеров особенно целесообразно назначать для приема детям и взрослым, имеющим трудности с проглатыванием твердых лекарственных форм.

До недавнего времени помимо прессованных на таблеточных машинах таблеток получали *формованные (тритурационные)* таблетки, которые формовали на специальных машинах из пластичной массы, увлажненной этанолом (40-95 %-ным), путем втирания ее в перфорированные пластины с последующим выталкиванием втертой массы системой пуансонов и сушкой. Формованные таблетки массой до 0,05 г содержали небольшие дозы лекарственных и разбавляющих веществ (лактозы, сахарозы, глюкозы, крахмала). В последнее

десятилетие с усовершенствованием конструкций таблеточных машин выпускаются в основном прессованные таблетки. Но также разработана новая технология получения таблеток без прессования, так называемых «оральных лиофилизатов», путем разделения на отдельные дозы, замораживания и высушивания растворов или суспензий лекарственных веществ. Оральные лиофилизаты предназначены для помещения в ротовую полость, растворения или диспергирования в воде перед применением.

4.2. СВОЙСТВА ПОРОШКООБРАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

Свойства исходных лекарственных веществ во многом определяют рациональный способ получения таблеток. В качестве исходных материалов применяют сыпучие вещества в виде порошкообразных (размер частиц 0,2 мм) или гранулированных (размер частиц от 0,2 до 3 мм) форм, которые имеют следующие свойства:

- **физические** – плотность, форма, размер и характер поверхности частиц, удельная поверхность частиц, силы адгезии (слипание на поверхности) и когезии (слипание частиц внутри тела), поверхностная активность, температура плавления и др.;
- **химические** – растворимость, реакционная способность и др.;
- **технологические (фармако-технологические)** – насыпной объем и насыпная плотность до усадки, способность к усадке, объем и плотность после усадки, степень уплотнения, текучесть, влажность, фракционный состав, дисперсность, пористость, прессуемость и др.;
- **структурно-механические** – пластичность, прочность, упругость, вязкость кристаллической решетки и др.

Эти свойства часто подразделяют на две большие группы: физико-химические и технологические.

4.2.1. Физико-химические свойства

Форма и размер частиц. Порошкообразные лекарственные субстанции являются грубодисперсными системами и имеют частицы различных форм и размеров. Большинство из них является кристаллическими системами; аморфное состояние встречается реже.

У многих лекарственных препаратов частицы анизодиаметрические (несимметричные, разноосные). Они могут быть удлиненной формы, когда длина значительно превышает поперечные размеры (палочки, иголки и т.п.), или пластинчатыми, когда длина и ширина значительно больше толщины (пластинки, чешуйки, таблички, листочки и т.п.). Меньшая часть порошкообразных веществ имеет частицы изодиаметрические (симметричные, равноосные) – это шаровидные образования, многогранники и т.п.

Форма и размер частиц порошков зависят: у кристаллических веществ – от структуры кристаллической решетки и условий роста частиц в процессе кристаллизации, у измельченных растительных материалов – от анатомо-морфологических особенностей измельченных органов растений и типа измельчающей машины.

Размер частиц порошков определяют по их длине и ширине, которые измеряют с помощью микроскопа, снабженного микрометрической сеткой, при увеличении в 400 или 600 раз.

Форму частиц устанавливают по отношению средней длины частиц к средней ширине. При этом методе частицы условно подразделяются на три основных вида: удлиненные – отношение длины к ширине – более чем 3:1; пластинчатые – длина превышает ширину и толщину, но не более чем в 3 раза; равноосные – имеют шарообразную, многогранную форму близкую к изодиаметрической.

Существует 6 кристаллических систем: кубическая, гексагональная, тетрагональная, ромбическая, моноклиническая, триклиническая. Наибольшее количество среди кристаллических продуктов составляют вещества моноклинической системы ~40%, кубической ~10%, гексагональной ~7%, тетрагональной ~5%, ромбической ~28%, триклинической ~10%.

Известно, что только вещества, принадлежащие к кубической системе, прессуются в таблетки непосредственно, т.е. прямым прессованием, без грануляции и вспомогательных веществ (натрия хлорид, калия бромид).

Обычно порошки, имеющие форму частиц в виде палочек, характеризуются мелкодисперсностью, хорошей уплотняемостью и достаточной пористостью (анальгин, норсульфазол, акрихин и др.).

Порошки с равноосной формой частиц – крупнодисперсные, с малой степенью уплотнения, малой пористостью (лактоза, гексаметилентетрамин, салол).

Чем сложнее поверхность частиц порошка, тем больше сцепляемость и меньше сыпучесть, и наоборот.

Физические свойства порошков определяются удельной и контактной поверхностью и истинной плотностью.

Удельная поверхность – суммарная поверхность, которую занимает порошкообразное вещество, а **контактная поверхность** – поверхность, которая образуется при соприкосновении между собой частицами порошка.

Истинная плотность порошка определяется отношением массы препарата к его объему, при нулевой пористости порошка. В качестве сравнения используют любую жидкость, смачивающую, но не растворяющую порошок. Определение проводят с помощью волюметра (пикнометра для порошкообразных твердых веществ). Истинную плотность порошка (ρ , кг/м³), определяют по формуле 4.1:

$$\rho = \frac{m \cdot \rho_{\text{ж}}}{m + m_1 + m_2}, \quad (4.1)$$

где m – масса вещества, г;

$\rho_{\text{ж}}$ – плотность жидкости, г/см³;

m_1 – масса волюметра с веществом, г;

m_2 – масса волюметра с жидкостью и веществом, г.

По **коэффициенту контактного трения** (f) косвенно судят об абразивности таблетлируемых масс. Чем больше его значение, тем более стойким к износу должен быть пресс-инструмент таблеточных машин.

Для таблетирования важное значение имеют также **химические свойства** исходных веществ такие как: наличие кристаллизационной воды, растворимость, смачиваемость и гигроскопичность.

Смачиваемость. Под смачиваемостью порошкообразных лекарственных веществ понимается их способность взаимодействовать с различными жидкостями (лиофильность) и прежде всего с водой (гидрофильность). На поверхности твердых частиц лекарственных субстанций содержится то или иное количество гидрофильных групп (-ОН, -СОН, -СООН и др.) или кислородных атомов, являющихся структурными элементами их кристаллической решетки, поэтому смачиваемость поверхности порошков имеет разную величину в зависимости от интенсивности взаимодействия межмолекулярных сил. Визуально склон-

ность поверхности порошков к смачиванию водой проявляется: а) полным смачиванием – жидкость полностью растекается по поверхности порошка; б) частичным смачиванием – вода частично растекается на поверхности; в) полным несмачиванием – капля воды не растекается, сохраняя форму, близкую к сферической. Гидрофобные (не смачиваемые водой) вещества могут прекрасно смачиваться другими жидкостями – например, органическими растворителями.

Лиофильность таблетлируемых порошкообразных веществ определяется коэффициентом фильности, который представляет собой отношение удельной теплоты смачивания полярной жидкостью (вода) к удельной теплоте смачивания неполярной жидкостью. Известно, что образование на поверхности твердой частицы мономолекулярного слоя смачивающей жидкости всегда сопровождается выделением так называемой теплоты смачивания.

Практическое значение смачиваемости заключается в том, что в таблетку, полученную прессованием хорошо смачиваемых водой веществ, легко проникает вода, что ускоряет распадаемость таблетки.

Гигроскопичность. Если упругость паров в воздухе больше, чем их упругость на поверхности твердых частиц, тогда порошкообразная масса, подготовленная к таблетированию, начнет поглощать пары из воздуха и расплываться в поглощенной воде. Кинетику влагопоглощения определяют весовым методом в нормальных условиях, в экстремальных (в эксикаторе над водой – 100% относительная влажность) или же в климатической камере. Если субстанция сильно гигроскопична, это предопределяет применение вспомогательных веществ – влагорегуляторов.

Кристаллизационная вода. Молекулы кристаллизационной воды определяют механические (прочность, пластичность) и термические (отношение к температуре воздушной среды) свойства кристалла и оказывают существенное влияние на поведение кристалла под давлением. Явление увеличения прочности таблеток при хранении («цементации») также тесно связано с наличием кристаллизационной воды в таблетлируемых субстанциях.

Электрические свойства. Явление электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании дают основание сделать вывод, что при рассмотрении природы связи частиц в таблетках наряду с деформационными необходимо принимать во внимание также диэлектрические характеристики. При механическом воздействии будут склонны к поляризации

все ассиметрические кристаллы, содержащие полярные группы в своей структуре или в адсорбционной водной пленке. Для неполярных веществ образование поверхностных зарядов исключается.

4.2.2. Технологические свойства

Технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ зависят от их физико-химических свойств.

Фракционный (гранулометрический) состав или процентное распределение частиц порошка по крупности. Оказывает определенное влияние на степень его сыпучести, а следовательно, на ритмичную работу таблеточных машин, стабильность массы получаемых таблеток, точность дозировки лекарственного вещества, а также на качественные характеристики таблеток (внешний вид, распадаемость, прочность и др.).

Наиболее быстрым и удобным методом определения дисперсности является ситовой анализ. Техника этого анализа заключается в том, что 100,0 г исследуемого порошка просеивают через набор сит (диаметр отверстий 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 и 0,1 мм). Навеску материала помещают на сито с самыми крупными отверстиями (верхнее) и весь комплект сит встряхивают (вручную или на виброустановке) в течение 5 минут, а затем находят массу каждой фракции и ее процентное содержание.

Исследования фракционного состава фармацевтических порошков, подлежащих таблетированию, показали, что большинство из них содержит в подавляющем количестве мелкую фракцию (менее 0,2 мм) и поэтому обладают плохой сыпучестью. Они плохо дозируются по объему на таблеточных машинах, таблетки получаются неодинаковыми по массе и прочности. Фракционный состав порошков можно изменить с помощью направленного гранулирования, которое позволяет получить определенное количество крупных фракций.

Очень важно определение таких объемных показателей порошков как: насыпной объем, насыпная плотность до усадки, способность к усадке, объем и плотность после усадки, относительная плотность и пористость.

Насыпной объем (объем до усадки) (ГФУ, п. 2.9.34) – объем 100,0 г порошка, насыпанного без уплотнения. **Насыпная плотность (плотность до усадки)** – масса единицы объема свободно насыпанного порошка и зависит от плотности и влажности вещества, формы и размера частиц, их укладки. По зна-

чению насыпной плотности можно прогнозировать характер применяемых вспомогательных веществ и объем матричного канала таблеточных машин, т.к. дозирование таблеточных масс (порошков и гранул) в них осуществляется по объему. Лекарственные порошки, как правило, легкие, погрешность измерения их насыпного объема выше, чем у тяжелых сыпучих материалов. Поэтому определяют также **объем и плотность порошков после усадки** при механическом встряхивании. Разница насыпного объема сыпучего материала и объема после усадки показывает **способность** материала **к усадке**. Определение таких показателей проводят на приборе, который состоит из:

- градуированного цилиндра вместимостью 250 мл с ценой деления 2 мл;
- встряхивающего устройства, обеспечивающего 250 ± 15 соскоков цилиндра за минуту с высоты $3 \pm 0,2$ мм;
- подставки с держателем для цилиндра.

Порошок в количестве, достаточном для проведения испытания, просеивают через сито с диаметром отверстий 1,0 мм (если необходимо, осторожно измельчают образованные при хранении агломераты материала). Взвешивают $100,0 \pm 0,05$ г порошка (или берут навеску материала с насыпным объемом в пределах $150 \div 250$ мл) и засыпают его без уплотнения в цилиндр. Закрепляют цилиндр на подставке и фиксируют насыпной объем до усадки V_0 , мл. Далее включают прибор и фиксируют объемы V_{10} , V_{500} , объем после усадки V_{1250} при 10, 500 и 1250 соскоках цилиндра. Если разница между V_{500} и V_{1250} превышает 2 мл, проводят еще 1250 соскоков цилиндра. Способность порошка к усадке определяют как разницу между V_{10} и V_{500} . Насыпную плотность (ρ_n , г/мл), и плотность после усадки (ρ_{yc} , г/мл), рассчитывают по формуле 4.2:

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{0(1250;2500)}}, \quad (4.2)$$

где m – масса навески сыпучего материала, г.

В зависимости от плотности после усадки различают порошки следующим образом:

- $\rho_n > 2000$ кг/м³ – весьма тяжелые;
- $2000 > \rho_n > 1100$ кг/м³ – тяжелые;
- $1100 > \rho_n > 600$ кг/м³ – средние;
- $\rho_n < 600$ кг/м³ – легкие.

Определение насыпной плотности и плотности после усадки можно проводить также согласно ГФУ другими методами при помощи волномера и сосуда из нержавеющей стали объемом 100 мл.

Относительная плотность (τ) – отношение плотности после усадки (ρ_{yc}) к истинной плотности (ρ):

$$\tau = \frac{\rho_{yc}}{\rho} \cdot 100. \quad (4.3)$$

Пористость – объем свободного пространства (пор, пустот) между частицами порошка.

Пористость (Π) определяется, исходя из значений плотности после усадки и истинной плотности:

$$\Pi = \left(1 - \frac{\rho_{yc}}{\rho} \right) \cdot 100 \text{ или } \Pi = 100 - \tau. \quad (4.4)$$

От этих объемных характеристик зависит способность порошка к сжатию под давлением.

Коэффициент уплотнения (сжатия) – отношение высоты порошка в матрице (H_1) к высоте полученной таблетки (H_2):

$$K_{сж} = \frac{H_1}{H_2}. \quad (4.5)$$

Определение проводят при помощи матрицы. Матричный канал заполняют порошком и осуществляют давление прессования 120 МПа. Полученную таблетку выталкивают пуансоном и замеряют высоту.

На способность порошкообразных препаратов к сжатию оказывают влияние форма частиц, способность последних к перемещению и деформации под влиянием давления. Коэффициент уплотнения является существенным технологическим фактором; в частности чем больше он, тем больше времени тратится на прессование. При этом расходуется больше усилий и на выталкивание таблетки из глубины матричного канала.

При таблетировании наиболее важными технологическими свойствами являются текучесть, прессуемость и скольжение, позволяющее легко выталкивать таблетку из матрицы.

Текучесть (сыпучесть) (ГФУ, п. 2.9.36) – способность порошкообразного материала сыпаться под силой собственной тяжести и обеспечивать равномерное заполнение матричного канала. Материал, имеющий плохую текучесть в воронке, прилипает к ее стенкам, что нарушает ритм его поступления в матрицу. Это приводит к тому, что заданная масса и плотность таблеток будут колебаться. Сыпучесть порошков является комплексной характеристикой, определяемой дисперсностью и формой частиц, влажностью масс, гранулометрическим составом, коэффициентом межчастичного и внешнего трения, насыпной плотностью. Эта технологическая характеристика учитывается при выборе технологии таблетирования. Порошкообразные смеси, содержащие 80-100% мелкой фракции (размер частиц меньше 0,2 мм), плохо дозируются, поэтому необходимо проводить направленное укрупнение частиц таких масс, т.е. гранулирование. Если мелкой фракции содержится до 15%, возможно использование метода прямого прессования.

Для определения текучности применяют следующие методы: определение скорости течения через насадку; угла естественного откоса; показателя сжимаемости, коэффициента Гауснера; методы сдвигаемой ячейки.

Контроль *скорости течения материала через насадку* считается одним из лучших методов измерения текучности порошка. Однако этот метод используют только для свободно текущих материалов. Скорость течения через насадку обычно измеряют как *соотношение массы и времени высыпания* из какого-либо разного типа контейнеров (воронок, цилиндров) на специальных приборах фирмы «Sotax» FT300 (Швейцария), модели PTG-S3 фирмы «Pharma Test», серии GTB фирмы «Эрвека» (Германия) и т.д. (рис. 4.1). Важными экспериментальными переменными являются: используемый тип контейнера, в котором находится изначально порошок; диаметр и форма используемой насадки; тип материала контейнера (металл, стекло); диаметр и высота столбика порошка; способ измерения скорости истечения. Скорость истечения можно измерять, используя электронные весы с регистрирующим устройством (ленточным самописцем, компьютером). Скорость также можно измерять в дискретных образцах. Для этого взвешивают 30÷100 г порошка с точностью 0,5 % и помещают без уплотнения в контейнер с закрытым выходным отверстием. Количество материала зависит от его насыпной плотности. Открывают выходное отверстие и фиксируют время полного высыпания образца. Результат подается как время, необхо-

димое для прохождения 100 г порошка через насадку с точностью до одной десятой секунды (с/100 г) или количество порошка, которое проходит через насадку за 1 с с точностью до одной десятой грамма (г/с). Иногда для облегчения истечения из контейнера используют вибратор. Однако это может усложнить интерпретацию результатов.

Непрямая характеристика текучести – *угол естественного откоса* – угол α между образующей конуса сыпучего материала и горизонтальной плоскостью определяется из уравнения $\text{tg}(\alpha) = \text{высота конуса} / (0,5 \times \text{диаметр основания})$. Например, для определения угла естественного откоса приборы серии GTB фирмы «Эрвека» (см. рис. 4.1) оснащены небольшим столиком, на который из воронки высыпается порошок или гранулят, образуя конус. Встроенный в прибор лазер определяет размеры конуса, по которым рассчитывается угол откоса. Результат показывается на дисплее. Угол естественного откоса изменяется в широких пределах – от 25 до 30° для хорошо сыпучих порошков и 60–70° для связанных материалов. Отсюда, чем меньше угол откоса, тем выше текучесть.



Рис. 4.1. Прибор фирмы «Эрвека» (Германия) для определения текучести порошков и гранулятов

Степень сжимаемости порошка. Взаимодействия между частицами, которые влияют на насыпные свойства порошка, также влияют и на текучесть материала. Для свободно текучего порошка характерно меньшее взаимодействие между частицами и значения насыпной плотности и плотности после усадки будут близкими. Для менее текучих материалов наблюдаются большие различия между насыпной плотностью и плотностью после усадки. Поэтому текучесть может быть оценена по показателю сжимаемости порошка

(показателю Карра) и коэффициенту Гауснера. **Показатель сжимаемости или показатель Карра** (C, %) представляет собой величину, рассчитываемую по формуле 4.6 или альтернативно по формуле 4.7:

$$C = \frac{V_0 - V_{1250(2500)}}{V_0} \cdot 100; \quad (4.6)$$

$$C = \frac{\rho_{yc} - \rho_n}{\rho_{yc}} \cdot 100. \quad (4.7)$$

Коэффициент Гауснера рассчитывают по формуле 4.8 или 4.9:

$$HR = V_0 / V_{1250(2500)}; \quad (4.8)$$

$$HR = \rho_{yc} / \rho_n. \quad (4.9)$$

Чем больше порошок уплотняется в цилиндре на встряхивающем устройстве, то есть чем больше показатель Карра и отношение Гауснера, тем меньше текучесть порошка. Классификация текучести, разработанная Р.Л. Карром, приведена в табл. 4.4.

Таблица 4.4

Шкала текучести

Текучесть	Угол естественного откоса, град	Показатель сжимаемости (показатель Карра)	Коэффициент Гауснера
Очень хорошая (отличная)	25–30	1–10	1,00–1,11
Хорошая	31–35	11–15	1,12–1,18
Удовлетворительная	36–40	16–20	1,19–1,25
Допустимая (порошок может зависать в воронке)	41–45	21–25	1,26–1,34
Неудовлетворительная (порошок следует встряхивать, перемешивать)	46–55	26–31	1,35–1,45
Плохая	56–65	32–37	1,46–1,59
Очень плохая	Более 66	Более 38	Более 1,60

Методы сдвигаемой ячейки позволяют более точно оценивать текучесть порошков, хотя методы достаточно трудоемкие. С помощью этих методов можно получить различные параметры, включая кривую текучести, которая представляет соотношение касательного напряжения и сдвига натяжения, угол внутреннего трения и т.д. Одним из типов сдвигаемой ячейки является ячейка, состоящая из горизонтальных разъемов, образующих площадь сдвига между нижним стационарным основанием и верхней движущейся частью кольца сдвигаемой ячейки. После уплотнения слоя порошка в сдвигаемой ячейке

определяют силу, необходимую для сдвига слоя порошка движущимся кольцом.

Прессуемость – способность частиц порошка к когезии под давлением, т.е. способность частиц под влиянием сил электромагнитной природы (молекулярных, адсорбционных, электрических) и механических зацеплений к взаимному притяжению и сцеплению с образованием устойчивой прочной прессовки. Непосредственных методов определения прессуемости нет.

Прессуемость характеризуется прочностью модельной таблетки после снятия давления. Чем лучше прессуемость порошка, тем выше прочность таблетки. Если прессуемость плохая, таблетка получается непрочной, а иногда полностью разрушается при выталкивании из матрицы.

При определении прессуемости порошка (гранулята) навеску массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с помощью пуансонов диаметром 9 мм и 11 мм на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Полученную таблетку взвешивают, измеряют микрометром высоту и коэффициент прессуемости ($K_{\text{пресс}}$, г/мм), вычисляют по формуле 4.10:

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{H}, \quad (4.10)$$

где m – масса таблетки, г;

H – высота таблетки, мм.

Прессуемость может быть оценена по стойкости таблетки к раздавливанию. Стойкость определяют на приборах (типа ТВТ фирмы «Эрвека», фирмы «Фарма-тест»), позволяющих измерять силу, необходимую для разрушения таблеток (в ньютонах). Чем выше стойкость таблеток к раздавливанию, тем лучше прессуемость и формуемость таблеточной массы.

Установлено, что для веществ со стойкостью таблеток к раздавливанию:

- выше 70 Н применяются чистые растворители для процесса грануляции; если же это крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью, то они прессуются непосредственно, т.е. прямым прессованием;
- 40-70 Н достаточно применение обычных связывающих веществ;
- 10-40 Н необходимо применение высокоэффективных склеивающих веществ.

По результатам определения прессуемости таблеточных масс выбирают технологию таблетирования.

Сила выталкивания таблеток из матрицы. Для выталкивания запрессованной таблетки из матрицы требуется затратить силу, чтобы преодолеть трение и сцепление между боковой поверхностью таблетки и стенкой матрицы. С учетом величины силы выталкивания прогнозируют добавки антифрикционных (скользящих или смазывающих) веществ. При определении силы выталкивания навеску порошка массой 0,3 или 0,5 г прессуют в матрице с диаметром 9 или 11 мм соответственно на гидравлическом прессе при давлении 120 МПа. Выталкивание запрессованной таблетки производят нижним пуансоном. При этом на манометре пресса регистрируется выталкивающее усилие.

Расчет выталкивающего усилия производят по формуле 4.11:

$$P_{\text{вытал}} = \frac{P_{\text{ман}} \cdot S_{\text{пл}}}{S_{\text{бок}}}, \quad (4.11)$$

где $P_{\text{вытал}}$ – давление выталкивания, МПа;

$P_{\text{ман}}$ – показание манометра, МПа;

$S_{\text{пл}}$ – площадь плунжера, м^2 ;

$S_{\text{бок}}$ – площадь боковой поверхности таблетки, м^2 .

Площадь боковой поверхности таблетки рассчитывается по формуле 4.12:

$$S_{\text{бок}} = 2\pi rh, \quad (4.12)$$

где r – радиус таблетки, м;

h – высота таблетки, м.

Природа связи частиц в таблетках. Таблетирование основано на использовании свойств порошкообразных лекарственных веществ уплотняться и упрочняться под давлением. При этом слабоструктурный материал превращается в связнодисперсную систему с определенной величиной пористости. Такая система во многом близка по свойствам к компактному телу, в котором действуют определенные силы сцепления.

Прессуемость порошка, как уже указывалось выше, это способность его частиц к когезии и адгезии под давлением, т.е. способность частиц вещества под влиянием сил различной природы и механических зацеплений к взаимному притяжению и сцеплению с образованием прочного компактного тела. Под давлением частицы порошка как бы спаиваются, слипаются, сцепляются между собой и слабоструктурная дисперсная система превращается в однородное твердое тело.

Предложены три теории прессования (таблетирования): *механическая, капиллярно-коллоидная и электростатическая.*

Механическая теория. Прессование является определяющей операцией при изготовлении таблеток. В современных промышленных прессах производится двустороннее сжатие порошка верхним и нижним пуансонами. При движении пуансонов в матрице происходит ступенчатое изменение состояния порошка, представленное на рис. 4.2. *Видео*

Весь процесс прессования разбивается на три стадии прессования: 1) уплотнение (подпрессовка), 2) образование компактного тела, 3) объемное сжатие образовавшегося компактного тела.

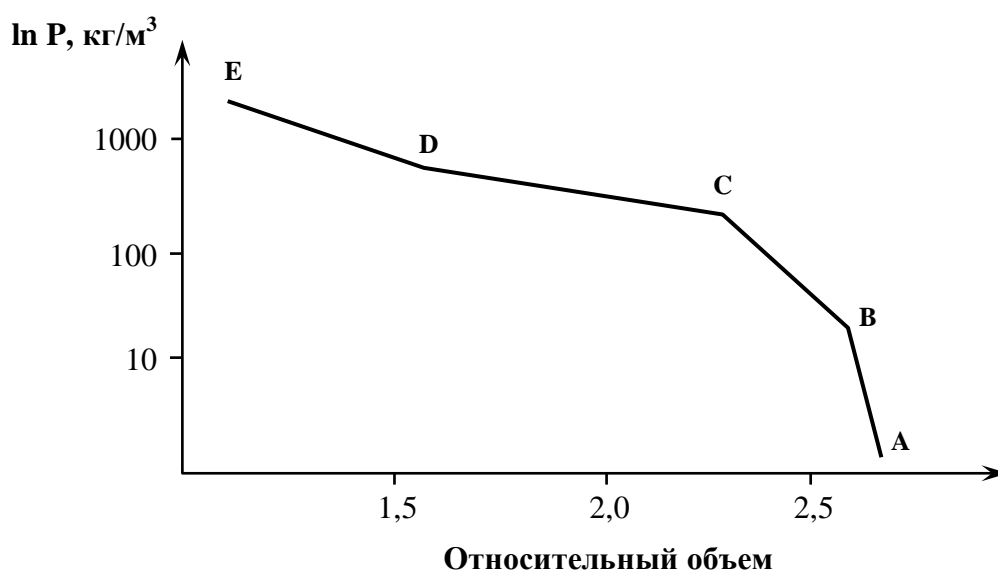


Рис. 4.2. Зависимость объема порошка от давления прессования

В каждой из этих стадий протекают характерные для нее механические процессы. В начале сжатия происходит перераспределение частиц: малые частицы укладываются в промежутках между большими и ориентируются в направлениях, обеспечивающих максимальное сопротивление сжатию (участки **A** и **B**). 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.

При увеличении давления в области **BC** происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и эластичная деформация частиц, которая способствует более компактной упаковке частиц. На этой стадии прес-

сования из сыпучего материала образуется компактное пористое тело, обладающее достаточной механической прочностью.

После того, как частицы будут плотно сжаты в точках контакта, наблюдают пластическую деформацию (отрезок **CD**). На этой стадии при высоких величинах давления, когда механическая прочность таблеток изменяется незначительно, происходит, возможно, объемное сжатие частиц и гранул порошка без заметного увеличения контактных поверхностей.

В действительности между тремя стадиями нет резких границ, так как процессы, протекающие во второй стадии, имеют место в первой и третьей стадиях и можно говорить только о преимущественной роли отдельных процессов в каждой из них.

Дальнейшее увеличение давления приводит к разрушению кристаллов и образованию новых плоскостей и поверхностей контактов.

Многие исследователи считают, что механическая связь в таблетке обусловлена площадью контактирующих поверхностей, а также взаимным переплетением и зацеплением поверхностных выступов и неровностей частиц под давлением. В результате приложенного давления частицы сдвигаются, скользят друг по отношению к другу и вступают в более тесный контакт; симметричные скользят легче, чем шероховатые и анизодиаметрические, но последние создают большее количество зацеплений и поэтому придают прессованной таблетке большую прочность. Следствием уплотнения порошка под давлением является увеличение контакта между частицами, вызванного необратимой деформацией частиц. Необратимые деформации могут быть пластическими и хрупкими. При пластической деформации изменяется форма частиц, но не нарушается их структурная целостность, при хрупких деформациях обламываются выступы на поверхности частиц или сами частицы дробятся на более мелкие. В этом случае, чем прочнее и эластичнее частица, тем больше вероятность, что даже при высоких давлениях она сохранит свою целостность.

Прочность связей частиц в структуре таблеток из мягких элементов значительно ниже прочности из твердых. В первом случае после деформации частиц ярче проявляются тиксотропные явления, т.е. тиксотропное восстановление разрушенных связей под давлением интенсивного броуновского движения. Во втором – прочность сцепления определяется зацеплениями и переплетениями при пластической деформации твердых частиц, обуславливающих жесткий

каркас таблетки с меньшим кинетическим уравнением тиксотропного восстановления связей.

Механическая теория не дает полного представления о механизме образования связей в фармацевтических композициях.

К механической теории структурообразования таблеток, примыкает теория «сцепления». Согласно этой теории некоторые вещества обладают низкой температурой плавления. В результате разогревания пресс-инструмента в процессе прессования и трения частиц между собой эти вещества частично подплавляются, что способствует слипанию частиц.

Капиллярно-коллоидная теория. Согласно теории П.А. Ребиндера, силы межповерхностного взаимодействия во многом определяются характером твердых и наличием жидких фаз. Прочность структурированных систем зависит от количества воды и ее расположения. В гидрофильных веществах адсорбционная вода с толщиной пленки до 3 нм вследствие наличия на поверхности частиц ненасыщенного молекулярного силового поля является прочно связанной. Она не может свободно перемещаться и не обеспечивает адгезии между частицами, но и не препятствует силам сцепления. При увеличении влажности образуется более толстый, но менее прочный слой воды, так как через него действуют вандер-ваальсовы силы молекулярного притяжения, в различной степени ослабленные расстоянием. Прослойки воды в местах контакта играют также роль поверхностно-активной смазки и определяют подвижность частиц структуры и ее пластичность в целом, под давлением. Чем тоньше слой жидкости, обволакивающей твердые частицы, тем сильнее проявляется действие молекулярных сил сцепления. В таком случае оказывается, что в пористой структуре таблеток капиллярная система заполнена водой. Так как в таблетках диаметр капилляров составляет 10^{-6} - 10^{-7} см, то после снятия давления сжатые капилляры стремятся расшириться и по, закону капиллярного всасывания, поглотить выжатую воду. Поскольку всасывающая сила в капиллярных системах с радиусом 10^{-6} см равняется примерно $14,7 \text{ мН/м}^2$ (150 кг/см^2), то при малой длине капилляров в них создается отрицательное давление, приводящее к сжатию стенок капилляров, а следовательно, к увеличению сил адгезии.

Электростатическая теория сцепления частиц. Капиллярно-коллоидная теория предполагает также наличие молекулярных сил сцепления, которые имеют электрическую природу и состоят из совместного электро-

статического взаимодействия разноименных зарядов и квантово-механического эффекта притяжения.

Энергия адгезии, как одна из форм межмолекулярного взаимодействия, особенно проявляется при наличии полярных соединений. На поверхности частиц порошкообразных лекарственных веществ имеются активные кислородсодержащие группы, свободные радикалы и другие функциональные группы, которые обладают определенной силой взаимодействия. Поэтому в процессе формирования таблеток сцепление частиц под действием ван-дер-ваальсовых сил и величина адгезии будут максимальными в том случае, если молекулы соприкасающихся поверхностей могут вступить в максимальное число контактов.

Современная молекулярная физика разделяет молекулярные силы на: *дисперсионные, индукционные и электростатические*. На долю дисперсионных приходится около 100% общей величины когезионных сил, но они являются неполярными и не зависят от наличия или отсутствия электрического заряда. Индукционные силы рассматриваются как полярные, и если полярность вещества невелика, то ими можно пренебречь. Электростатические характеризуются активностью положительных и отрицательных зарядов на поверхности молекул вещества. Они особенно активизируются при обработке поверхности проводящими электричество материалами (вода, поверхностно-активные вещества), в результате чего образуется двойной электрический слой ионов противоположного значения. Для неполярных веществ электрический механизм адгезии исключается.

Сцепление различных веществ с металлом пресс-инструмента с точки зрения электростатических сил обусловлено тем, что с приближением электрического заряда к поверхности металла он поляризуется и образующееся электрическое поле приводит к сильнейшему сцеплению. Отсюда следует, что полярные вещества дают особенно прочное сцепление с металлическими поверхностями.

Электрические свойства твердых дисперсных систем определяются их физико-химическими свойствами. У большинства порошкообразных лекарственных веществ диэлектрическая проницаемость невелика и находится в пределах 4,12-6,85, что говорит о сравнительно малой их поляризации и проводимости. По этим значениям таблетлируемые вещества можно отнести к категории характерных твердых диэлектриков – асимметричных кристаллов с молекуляр-

ной связью и определенным содержанием полярных групп, в частности, гидроксильных ОН, входящих в структуру молекулы или в состав адсорбционной пленки воды. Такие вещества в какой-то мере поляризуются при механическом воздействии и на поверхности их частиц образуются заряды. Факты явления электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании позволяют сделать вывод, что диэлектрические характеристики наряду с деформационными также необходимы при рассмотрении механизма связи частиц в таблетках. При изучении электрических свойств порошкообразных лекарственных веществ оказалось, что в процессе прессования одновременно с ориентацией частиц, трением поверхностей, сжатием в каком-либо направлении происходит их поляризация и возникновение поверхностных зарядов. При соприкосновении частиц между собой или со стенкой матрицы электрические заряды, находящиеся на поверхности, притягивают равные по величине и обратные по знаку заряды. На границе возникает контактная разность потенциалов, величина которой зависит от электропроводимости поверхностей контактирующих частиц и плотности зарядов. Увеличение контактной разности потенциалов неизменно влечет и увеличение сил когезии. Когезионная способность гидрофильных веществ значительно больше так, как они обладают большей поверхностной электропроводимостью, гидрофобных – меньше.

4.3. 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 и стабильность таблеток в процессе хранения.

К вспомогательным веществам предъявляются следующие требования: должны быть химически индифферентными; не должны оказывать отрицательного воздействия на организм больного, а также на качество таблеток при их приготовлении, транспортировке и хранении.

Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, подразделяются на группы в зависимости от назначения. Основные группы и номенклатура вспомогательных веществ приведены в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Вспомогательные вещества, применяемые в производстве таблеток

Группы	Вещества	Количество, % (ppm) (от общей массы)
1	2	3
Наполнители (разбавители)	Крахмал, крахмал преджелатинизированный (Фарма-Гел, Пре-Джел, Крахмал 1500), глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар, Фарматоза, Таблеттоза), магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая (каолин), желатин, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ, Авицел, Вивапур), целлюлоза порошкообразная (Элцема), метилцеллюлоза (МЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин (аминоуксусная кислота), декстрин, амилопектин, ультраамилпектин, сорбит, маннит, пектин и др.	Не нормируется
Связывающие (для влажной, структурной и смешанной грануляции)	Вода очищенная, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы: карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), Na КМЦ, окипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ), оксиэтилцеллюлозы (ОЭЦ), крахмала преджелатинизированного, поливинилового спирта (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП, Повидон, Плаздон К, Поливидонум), Коповидон (Плаздон S-630, Кополивидон), альгиновая кислота, натрия альгинат, желатин и др.	Не нормируется Рекомендуется 1-5%
Сухие связывающие (для прямого прессования и сухой грануляции)	МКЦ (Авицел РН 101), частично преджелатинизированный крахмал, макрогол 6000, Плаздон S-630, лактоза безводная для прямого прессования, кальция фосфат двузамещенный дигидрат (ДИ ТАБ) и др.	Не нормируется Рекомендуется 5-15 %
Разрыхляющие: Набухающие	Крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, натрий-кроскармеллоза (АкДиСол, Примеллоза), натрия крахмал гликолят (Эксплотаб, Примоджел), кросповидон (Коллидон CL, Полиплаздон XL, Полиплаздон XL-10), амилопектин, ультраамилопектин, агар-агар, альгиновая кислота, калия и натрия альгинат и др.	Не нормируется
Газообразующие	Смесь натрия гидрокарбоната с лимонной или винной кислотой, кислоты лимонной с кальция карбонатом, натрия глицин карбонат и др.	Не нормируется
Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость	Крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, сахар, глюкоза, твин-80 (полиоксиэтилен-сорбитанмоноолеат, Полисорбат 80), аэросил, натрий-кроскармеллоза, натрия крахмал гликолят, кросповидон, натрия лаурилсульфат и др.	Не нормируется Твин-80 не более 1%, натрия лаурилсульфат рекомендуется 1-3 %

1	2	3
Антифрикционные: Скользящие	Крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000 (макрогол 4000, Карбовоск), аэросил (Кэб-о-Сил) и др.	Тальк не более 3%, аэросила не более 10 %, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата не более 1%
Смазывающие	Стеариновая кислота, кальция и магния стеарат, глицерил бегенат (глицерол дибегенат, Компритол 888 АТО), натрия стеарил фумарат и др.	
Противопрilипающие	Аэросил, крахмал, тальк, макрогол 4000 или 6000, стеариновая кислота, кальция и магния стеарат и др.	
Пленкообразователи	Ацетилфталилцеллюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, этилцеллюлоза (ЭЦ), Коповидон и др.	Не нормируется
Корригенты: Вкуса	Сахар, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксилит, маннит, сорбит, аспартам, глицин, дульцин, лимонная кислота, какао и др.	Не нормируется
Запаха	Эфирные масла, концентраты фруктовых соков, цитраль, ментол, ванилин, этилванилин, фруктовые эссенции и др.	То же
Цвета: красители и красящие вещества	Индигокармин, кислотный красный 2С, тропеолин 00, тартразин, эозин, желтый «Солнечный закат», хлорофилл, каротин, руберозум, флаворозум, церулеум и др.	—«—
пигменты	Титана диоксид, кальция карбонат, железа гидроксид, железа оксид, уголь активированный, глина белая и др.	—«—
Пластификаторы	Глицерин, твин-80, вазелиновое масло, кислота олеиновая, макрогол 400, пропиленгликоль и др.	Твин-80 не более 1 %
Пролонгаторы и вещества для создания гидрофобного слоя	Воск белый, масло подсолнечное, масло хлопковое, монопальмитин, трилаурин, парафин и др.	Не нормируется
Растворители	Вода очищенная, спирт этиловый, ацетон, хлороформ, аммиак, кислота хлористоводородная и др.	Ацетон, этанол не более 5000 ppm, хлороформ не более 60 ppm

Наполнители (разбавители) добавляются 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 определя-

ют технологические свойства массы для таблетирования и физико-механические свойства готовых таблеток.

Связывающие вещества. Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления между собой, поэтому при их прессовании для получения прочных таблеток требуется прилагать высокое давление. Последнее часто является причиной несвоевременного износа пресс-инструмента таблеточных машин. Для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях к таблетлируемым веществам прибавляют связывающие вещества, которые, заполняя межчастичное пространство, увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность.

Особое значение имеют связывающие вещества при прессовании сложных порошков, которые в процессе работы таблеточной машины могут расслаиваться, что приводит к получению таблеток с разным содержанием входящих ингредиентов. Применение определенного 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, негранулируемые массы, применяют растворы ВМС, механизм действия которых установлен и теоретически решен Борзуновым Е.Е. В данном случае связывающая способность высокомолекулярных соединений определяется не только их концентрацией и вязкостью, но и величиной молекулы.

При использовании растворов ВМС, таких как крахмальный клейстер, растворы желатина и Na КМЦ отмечается, что с увеличением их концентрации ухудшается распадаемость таблеток и скорость высвобождения лекарственного вещества. Увеличение же количества ПВП, напротив, улучшает высвобождение

ние. Чаще всего в производстве таблеток используется ПВП низкомолекулярный медицинский с молекулярной массой 12600 ± 2700 .

На основе ПВП создан ряд связывающих веществ под маркой Плаздон (фирма «АйЭсПи», США). Эти вещества хорошо растворимы в воде и спирте этиловом. Полимеры Плаздон производятся с различными молекулярными массами: Плаздон К-25 – м.м. 34000, 29/32 – м.м. 58000, 90 и 90D – м.м. 1 300 000. При возрастании молекулярной массы вязкость раствора и адгезивные свойства полимеров увеличиваются, но снижается скорость растворения. Поэтому более широкое применение нашел Плаздон К-29/32 за счет высоких связывающих свойств его растворов при небольшой вязкости. Рекомендуется использовать растворы Плаздона К-29/32 с концентрацией 8-25 % в зависимости от применяемого оборудования и склонности таблеток к расслоению.

Хорошей связывающей способностью и текучестью обладает Плаздон S-630 (линейный сополимер 60:40 N-винил-2-пирролидона и винилацетата), добавляемый в таблеточную массу в количестве 3-20 % как в сухом виде, так и в виде растворов. Благодаря меньшей гигроскопичности по сравнению с ПВП, Плаздон S-630 может применяться в таблетках с веществами, чувствительными к действию влаги.

Сухие связывающие вещества, такие как МКЦ, крахмал преджелатинизированный, макрогол 6000, Плаздон S-630, при введении их в состав масс обеспечивают таблетирование некоторых лекарственных субстанций без увлажнения путем прямого прессования или с применением сухого гранулирования таблеточной массы.

МКЦ получают путем частичного гидролиза хлопковой целлюлозы кислотой хлористоводородной. Существующие марки МКЦ различаются по степени полимеризации; наиболее часто используются марки «Авицел» и «Вивапур» с размером частиц 50-160 мкм.

Разрыхляющие вещества (дизинтегранты). 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 таблетки способны цементироваться при хранении.

Эффективность действия разрыхляющих веществ определяется тремя способами:

- путем определения скорости поглощения и количества поглощенной воды порошкообразной массой;
- по времени 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.

По механизму действия разрыхляющие вещества подразделяются на следующие группы: **набухающие** – вещества, разрывающие таблетку после набухания при контакте с жидкостью; **газообразующие** – обеспечивающие разрушение таблетки в жидкой среде в результате выделения углерода диоксида в ходе реакции взаимодействия компонентов газообразующей смеси веществ; **улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблетки** и способствующие ее распадаемости и растворению.

Наиболее часто в качестве разрыхлителей применяется крахмал. По эффективности действия виды крахмала располагают в такой ряд: картофельный, кукурузный, пшеничный. Округлые зерна крахмала создают в таблетках большую микропористость, что вместе с его высокой гидрофильностью обеспечивает лучшее проникновение жидкости внутрь таблеток. Отдельные виды крахмала отличаются величиной зерен, текучестью и способностью к набуханию. Картофельный крахмал имеет наиболее крупные зерна (до 100 мкм) и больше набухает, в то время как кукурузный имеет зерна размером 20-35 мкм и набухает в меньшей степени. Пшеничный крахмал состоит из зерен двух размеров: мелких (2-9 мкм) и более крупных (28-30 мкм). Наиболее мелкие зерна у рисового крахмала (4-5 мкм), при чем они имеют угловатую форму. Степень набухания у него небольшая.

Более эффективными разрыхляющими веществами при небольших концентрациях в таблетках являются натрия крахмал гликолят (перекрестно-сшитый карбоксиметилкрахмал натрия), натрий-кроскармеллоза (форма карбоксиметилцеллюлозы с внутренними поперечными связями), кросповидон (перекрестно сшитый ПВП). Их называют *супердезинтегрантами*.

Натрия крахмал гликолят имеет лучшую текучесть, чем крахмал картофельный. Применяют его в количестве 1-8 % от массы таблетки.

Натрий-кроскармеллоза практически нерастворима в воде, но является хорошим абсорбентом. Добавляют ее в концентрации 0,5-5 %.

Разновидности кросповидона: Полиплаздон XL и XL-10 – отличаются степенью дисперсности и давлением набухания. Полиплаздон XL – порошок с частицами 100 мкм, Полиплаздон XL-10 – с частицами 30 мкм. Давление набухания выше у Полиплаздона XL. Эти разрыхлители нерастворимы в воде, набухают без образования геля, устойчивы к влаге и высыханию без потери эффективности. Добавляемые в количестве 1-3 % от массы таблетки, полиплаздоны могут применяться при большой дозировке действующего вещества, для прямого прессования и влажного гранулирования, увеличивая прочность и снижая расслаивание таблеток. Не уменьшается их эффективность и при таблетировании гидрофобных веществ. Вводят полиплаздоны как в состав гранул, так и при опудривании таблеточной массы. При комбинированном применении разрыхлителей внутрь гранул лучше добавлять Полиплаздон XL-10, а затем гранулы смешивать с Полиплаздоном XL.

Супердезинтегранты различаются между собой по степени набухания в воде и выраженности капиллярного действия. Натрия крахмал гликолят обладает высокой способностью к набуханию в воде и низким капиллярообразующим действием; натрий-кроскармеллоза – средней степенью набухания и высокой степенью капиллярного действия; кросповидон – низкой степенью набухания и выраженным капиллярным действием. По сравнению с супердезинтегрантами обычный крахмал обладает низкой степенью набухания и низким капиллярным действием. Поэтому в зависимости от химической структуры, физико-химических свойств лекарственного вещества, используемых вспомогательных веществ, более выраженным может быть эффект того или иного разрыхлителя.

Газообразующие вещества добавляют в шипучие, ородисперсные и вагинальные таблетки. В случае использования в качестве разрыхлителя смеси натрия гидрокарбоната с лимонной или винной кислотой необходимо учитывать их взаимодействие во влажной среде, а, следовательно, правильно выбирать порядок их введения при влажной грануляции в таблеточную массу.

Действие разрыхляющих веществ, таких как твин-80 и натрия лаурилсульфат, улучшающих смачиваемость и водопроницаемость, основано на снижении поверхностного натяжения на границе раздела таблеток и жидкости. Аэросил повышает водопроницаемость таблеток за счет большой удельной поверхности, которая составляет 50-450 м²/г. Аэросил представляет собой высокодисперсный аморфный кремния диоксид со сферическими или почти сферическими частицами размером 4-40 мкм. На поверхности частиц аэросила имеются силаноловые группы SiOH, благодаря которым с водой образуются водородные мостики, способствующие проникновению влаги внутрь таблетки. Улучшают растворимость таблеток сахар, глюкоза.

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 высыпание из загрузочной воронки в матричные гнезда. Кроме того, гранулы могут прилипать к стенкам матрицы и пуансонам вследствие трения, развиваемого в контактных зонах частиц с прессинструментом таблеточной машины. Для снятия или уменьшения этих нежелательных явлений применяют антифрикционные вещества, которые представлены группой скользящих, смазывающих и противоприлипающих веществ.

Скользкие вещества, адсорбируясь на поверхности частиц (гранул), устраняют или уменьшают их шероховатость, снимают электростатический заряд с частичек порошка или гранулята, и тем самым повышают их текучесть. Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму.

Тальк – один из представителей типа 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.

Смазывающие вещества облегчают выталкивание таблеток из матрицы. Их по-другому 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 и в том, чтобы преодолеть силы трения между гранулами и стенкой матрицы, между спрессованной таблеткой и стенкой матрицы в момент выталкивания нижним пуансоном из матрицы.

Наиболее часто применяемые эффективные смазывающие вещества: магния стеарат и кальция стеарат – из-за гидрофобности замедляют распадаемость и растворимость таблеток. Водоотталкивающие свойства солей стеариновой кислоты можно снизить введением в состав таблеток натрия лаурилсульфата. Недостатков стеаратов лишено новое смазывающее вещество Компритол 888 АТО (фирмы «Гатефосе», Франция), состоящее из моно-, ди- и триглицеридов бегеновой кислоты. Также по сравнению со стеаратами Компритол 888 АТО не снижает стойкость таблеток к раздавливанию.

Противопрелипающие вещества предотвращают налипание массы на стенки пуансонов и матриц, а также слипание частичек друг с другом.

Корректирующие вещества добавляют в состав таблеток с целью улучшения их вкуса, цвета и запаха. В ряде случаев вкус и запах лекарств бывает настолько неприятным, что вызывает переносимость данного препарата и отказ его приема. Это особенно часто отмечается при лечении детей. Поэтому при изготовлении препаратов, содержащих такие лекарственные вещества, прибегают к помощи ароматизаторов и вкусовых добавок, т.е. коррективов вкуса и запаха. Они предназначены для подавления или маскировки неприятных органолептических свойств препарата.

Корректоры запаха (КЗ) классифицируют следующим образом:

- Природные КЗ, полученные путем физических превращений сырья растительного и животного происхождения (эфирные масла, эссенции, концентраты фруктовых соков);
- КЗ, идентичные природным, выделенные из растительного или животного сырья химическим путем или синтезированные, но полностью соответствующие природным веществам (цитраль, синтетический ментол, ванилин);

– Синтетические КЗ, не идентичные природным (этилванилин). Синтетические КЗ, обычно имитирующие природные запахи, зачастую представляют собой комплексы из 50-60 соединений.

Корригенты вкуса (КВ). Для придания определенного (чаще сладкого) вкуса в фармации используются, в основном, те же КВ что и в пищевой промышленности. Подслащивающие вещества различаются по характеру вкуса, интенсивности сладости и бывают *природного происхождения и синтетические*.

Основным подсластителем природного происхождения является сахароза. Это высококалорийный продукт, который безразличен для многих больных, поэтому в пищевой и фармацевтической промышленности находят все более широкое применение заменители сахарозы (глюкоза, фруктоза, лактоза и др.), которые имеют свои достоинства и недостатки. Так, фруктоза и многоатомные спирты (ксилит, маннит, сорбит) медленно всасываются из ЖКТ, незначительно влияя на уровень сахара в крови. Известным сладким веществом является глицирризин, получаемый из экстракта корня солодки, недостатком которого является длительно сохраняющееся лакричное послевкусие. В последние годы все шире применяются: стевиозид, тауматин, аспартам, глицин, ацесульфам-К. При производстве таблетированных лекарственных средств применяют также лимонную кислоту, какао, ароматные воды и др.

Следует отметить, что неприятные вкусовые свойства не всех лекарственных веществ можно замаскировать и это зависит не только от степени их горечи, солености, но также и от наличия соответствующего ассортимента вспомогательных веществ, обладающих необходимыми маскирующими свойствами. В связи с этим особо остро стоит проблема исправления вкуса сильно горьких лекарств, для которых имеющийся арсенал корригентов мало приемлем из-за низкого их коэффициента сладости. А вещества с более высоким коэффициентом сладости либо запрещены (цикламат), либо достаточно дефицитны (аспартам), либо их применение лимитируется в детской практике (сахарин).

Красители вводят в состав таблеток, прежде всего для придания им товарного вида, 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, делятся на следующие группы:

- *минеральные пигменты* (титана диоксид, железа оксид). Они используются в виде тонкоизмельченных порошков;
- *красители природного происхождения* (хлорофилл, каротиноиды). Они имеют следующие недостатки: низкая красящая способность, малая стойкость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению pH, температурным воздействиям;
- *синтетические красители*: индигокармин, тартразин, тропеолин 00, кислотный красный 2С и др., которые нашли широкое применение в фармацевтической промышленности. В ГНЦЛС (г. Харьков) под руководством проф. Б.Г. Ясницкого были разработаны окрашенные жирсахара на основе сахарозы – руберозум, флаворозум, церулезум.

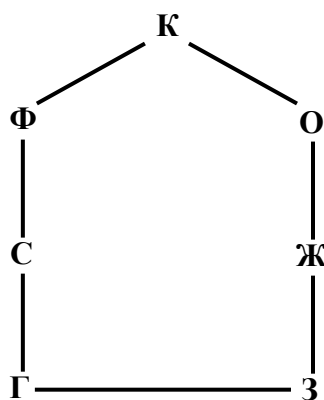


Рис. 4.3. Диаграмма смешивания цветов

Известно, что видимый спектр радуги состоит из семи цветов, причем цвета расположены в строгой последовательности: красный, оранжевый, желтый, зеленый, голубой, синий, фиолетовый. Для лучшей ориентации с целью получения любого цвета из двух соседних цветов существует «неписаное» правило в виде диаграммы (рис. 4.3). Например, для получения зеленого цвета нужно смешать желтый и голубой красители.

4.4. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК

При изготовлении таблеток из порошкового материала перед прессованием проводится ряд операций, показанных на схеме (рис. 4.4).

Лекарственные и вспомогательные вещества вначале обычно **просеивают** на машинах с вибрационным принципом действия. Часто на фармацевтические предприятия поступает сырье в измельченном и просеянном виде, поэтому его подготовка сводится только к распаковке и отвешиванию.

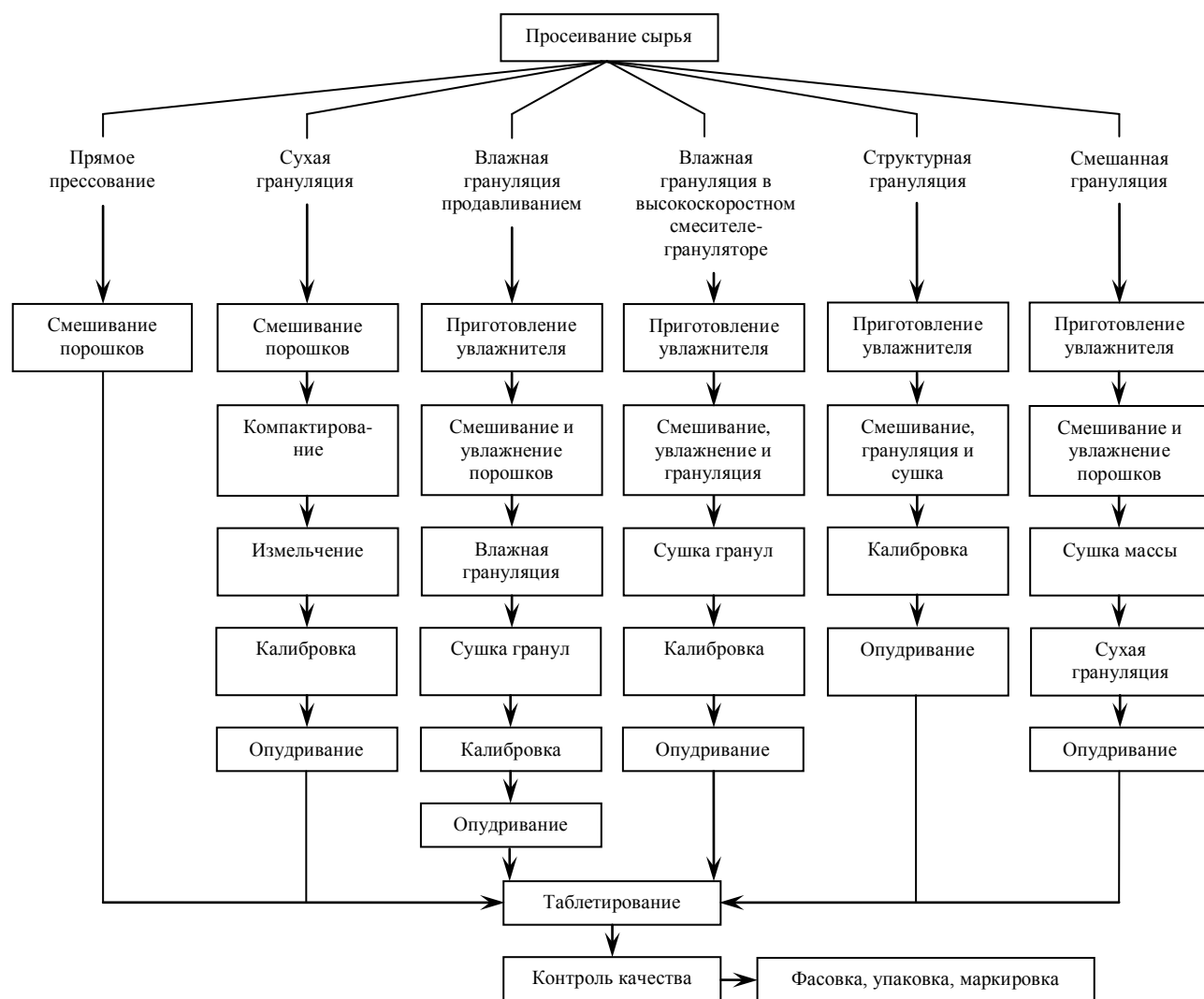


Рис. 4.4. Схема технологического процесса производства таблеток

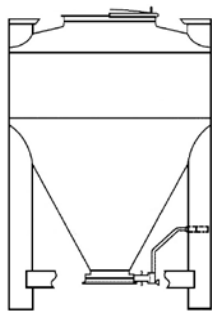


Рис. 4.5. Сборник «бин»

Из первичных («чистых») упаковок сыпучие вещества на специальных станциях выгрузки сырья или растаривателях с виброустройством загружают в сборники, так называемые «бины» (рис. 4.5), установленные на весах. В производстве таблеток бины служат для временного хранения и транспортирования порошков и гранул.

Если исходные материалы не отвечают требуемому фракционному составу, указанному в нормативной документации, их предварительно измельчают, а затем просеивают.

Измельчение препарата используется для достижения однородности смешивания, устранения крупных агрегатов в комкующихся и склеивающихся материалах, увеличения технологических и биологических эффектов. Также измельчение порошков приводит к определенному увеличению прочности и

числа контактов между частицами и в результате – к образованию прочных конгломератов. Используя это свойство, из некоторых измельченных порошков методом обкатки можно получить прочные гранулы.

Тонкое измельчение лекарственных порошков, несмотря на возможные преимущества биодоступности, не нашло широкого применения в технологии производства твердых лекарственных форм, за исключением отдельных случаев. Это обусловлено тем, что кристалл представляет собой жестко сформированную структуру с минимальной свободной и высокой внутренней энергией. Поэтому для его разрушения требуются значительные внешние усилия. При этом в системе кристаллов одновременно с измельчением усиливается трение, которое уменьшает прилагаемую внешнюю нагрузку до величин, способных вызвать только эластическую или незначительную пластическую деформацию. Поэтому эффективность измельчения, особенно в кристаллических веществах с высокой температурой плавления, быстро падает. Для увеличения пластической деформации в измельчаемый порошок вводят некоторое количество жидкой фазы.

Увеличение свободной энергии кристаллов при измельчении может служить причиной механохимической деструкции препаратов и уменьшения их стабильности при хранении.

Измельчение высокопластичных материалов с низкими температурами плавления, таких как скользящие и смазывающие вещества, может привести к значительному увеличению их эффективности при изготовлении таблеток.

Некоторые мягкие конгломераты порошков могут быть устранены просеиванием их или протираaniem через перфорированные пластины или сита с определенным размером отверстий. В других случаях просеивание является неотъемлемой частью измельчения для получения смеси с определенным гранулометрическим составом.

Для осуществления измельчения порошков и гранул предложен ряд машин с различными рабочими органами. Для мелкого и тонкого измельчения сырья применяют дисмембраторы и микромельницы. Нередко измельчающие агрегаты входят в комплекс оборудования для обработки исходных субстанций и конечной продукции – гранул (грануляторы, смесители-грануляторы, калибраторы и др.).

Смешивание просеянных лекарственных порошков со вспомогательными веществами производится с целью достижения однородной массы и равномерности распределения действующего вещества таблеток. Для смешивания порошкообразных веществ применяются смесители различных конструкций: *с вращающимся корпусом; и с вращающимися лопастями*. Также для смешивания нашли применение аппараты *с псевдоожижением сыпучего материала и высокоскоростные смесители-грануляторы*.

К **смесителям с вращающимся корпусом** (рис. 4.6), которые применяются в фармацевтической промышленности для перемешивания сухих сыпучих продуктов, относятся барабанные смесители разнообразных типов: цилиндрический горизонтальный, с диагональной осью или наклонный (типа "пьяная бочка"), двухконусный, V-образный, кубический, восьмигранный, смеситель для перемешивания в бине, трехмерный смеситель и т.д.

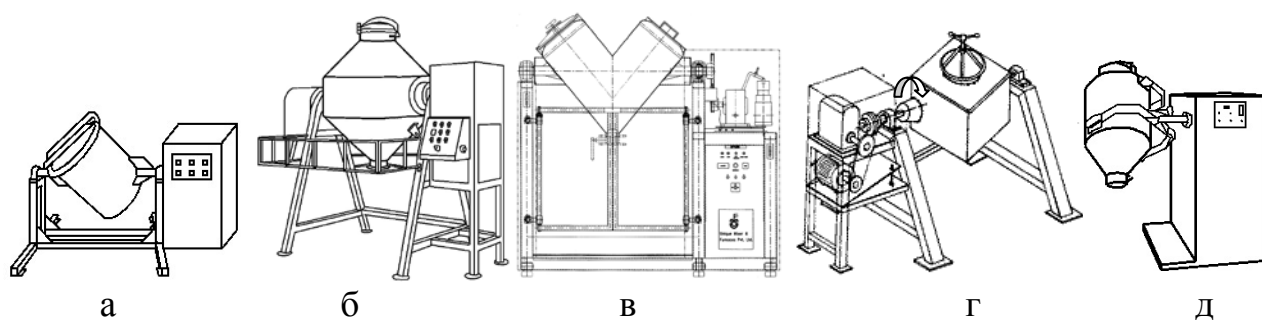


Рис. 4.6. Смесители с вращающимся корпусом:

а – наклонный (типа «пьяная бочка»); б – двухконусный; в – V-образный; г – кубический; д – трехмерный.

В **барабанных цилиндрических горизонтальных смесителях** смешиваемый материал перемещается по внутренней поверхности барабана смесителя, встречая на своем пути лопасти, укрепленные внутри камеры смесителя. Поднимаясь на определенную высоту, продукт пересыпается сверху вниз барабана. Таким образом, в аппарате создается интенсивная циркуляция сыпучего материала, способствующая его тщательному смешиванию. Смесь выгружается через загрузочный люк смесителя.

В **смесителях типа "пьяная бочка"** при каждом обороте барабана, находящегося под наклоном, продукт дважды пересыпается в вертикальной плоскости, смещаясь при этом в осевом направлении, и тем самым обеспечивается качественное и бережное смешивание. Смесители данного типа

бывают с несъемной и со съемной цилиндрической емкостью, которая закрепляется в держателе.

Двухконусные смесители состоят из двух усеченных конусов, соединенных цилиндрической обечайкой. В этих смесителях эффективность смешивания достигается благодаря перемещения продукта вдоль вертикальной оси, с изменением (расширением, сужением) площади смешивания.

В *смесителях V-образной формы* (бицилиндрических) с двумя соединенными под углом цилиндрами перемешивание сыпучего продукта путем его пересыпания дополняется разделением массы продукта на две части и обратного совмещения в один объем.

В *смесителях с кубической формой* сосуда легче обеспечить равномерное смешивание и быструю разгрузку по сравнению со смесителями, имеющими длинный цилиндрический барабан. Смешивание во вращающихся кубах ускоряется с помощью установки лопастей, вращающихся в направлении, противоположном вращению куба.

Корпус описанных выше смесителей вращается на опорных роликах на горизонтальном валу с угловой скоростью 6–8 об/мин. Смесители просты по устройству, позволяют смешивать порошкообразные материалы без разрушения частиц, но требуют относительно большого времени для смешивания.

Смесители для перемешивания в транспортной таре (бине) состоят из вращающего устройства и, собственно, транспортной тары. Вращающее устройство закрепляется на вертикально установленном бине, закрытом крышкой с вертикальными лопастями. Затем бин поднимается, переводится в наклонное положение таким образом, что ось вращения оказывается под углом 15° к оси бина, и приводится во вращение. Продукт, находящийся внутри тары приходит в хаотическое движение, способствующее эффективному смешиванию. *Трехмерные смесители* представляют собой цилиндрическую транспортную емкость, которая подсоединяется к двум вращающим устройствам. Благодаря сложной траектории перемещения материалов в емкости в трехмерном пространстве достигается лучший результат смешивания, намного выше, чем в других типах смесителей. Преимуществом смесителей является отсутствие необходимости перетаривания порошков.

К **смесителям с вращающимися лопастями** (рис. 4.7) относятся лопастные и ленточные, пригодные для перемешивания как связных малоподвижных сыпучих, так и влажных пластичных масс. Рабочими органами смесителей могут быть лопасти и спиральные ленты, закрепленные на валу.

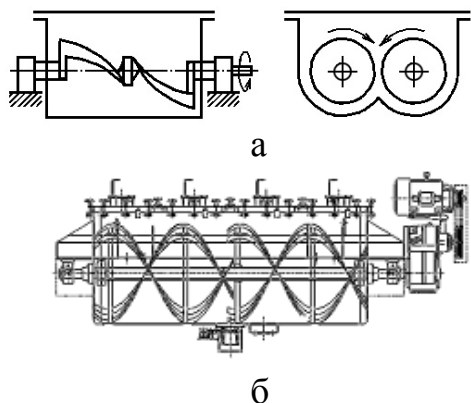


Рис. 4.7. Смесители с вращающимися лопастями:
а - смеситель с Z-образными лопастями; б – ленточный смеситель со спиральной лентой.

Лопастные смесители имеют корпус корытообразной формы, в котором размещены два горизонтальных ротора с Z-образными (сигмообразными, винтообразными) лопастями. Роторы вращаются навстречу друг другу с разными небольшими угловыми скоростями: передний ротор – 17–42 об/мин, а задний – 8–28 об/мин. Смешиваемые компоненты загружаются в смеситель при открытой крышке или через штуцер и люк в крышке корпуса. Для выгрузки готовой смеси корпус опрокидывается. Перемешивание массы осуществляется в процессе ее

перетирания между лопастями и стенками корыта. Корпус смесителей может иметь рубашку для подачи тепло- или хладоагента.

Ленточные смесители оснащены корпусом и ротором, состоящим из приводного вала, на котором закреплены спиральная лента большого диаметра и спиральная лента малого диаметра. Спиральные ленты могут быть разделены на две части: право- и левозаходную. В процессе работы спиральная лента большого диаметра перемещает материал в центральную часть корпуса, а спиральная лента малого диаметра – к его торцам. Корпус имеет цилиндрическую форму с плоской крышкой в верхней части, на которой находятся люк для загрузки сыпучего материала и штуцеры для подачи жидких добавок и отсоса воздуха в момент загрузки компонентов в смеситель. Снизу корпуса посередине расположена разгрузочная коробка с клапаном. Процесс смешивания в смесителе происходит в результате хаотического перемещения лентами ротора сыпучего материала по корпусу. Однако способность спиральных лент транспортировать материал в осевом направлении ограничена. Вследствие этого удовлетворительная однородность смеси достигается за достаточно длительное время смешивания. Зазор между наружными кромками ленты большого диаметра и

внутренней поверхностью корпуса устанавливают в пределах 1...2 мм, что обеспечивает захват продукта с внутренней поверхности корпуса.

Смесители с вращающимися лопастями малопроизводительны из-за небольшой скорости вращения лопастей. К недостаткам смесителей подобной конструкции также следует отнести нежелательное дополнительное измельчение кристаллических веществ и образование пристеночных «мертвых зон», где качественное перемешивание материала не происходит.

Высокой эффективностью и малым временем смешивания отличаются аппараты с псевдоожижением сыпучего материала и высокоскоростные смесители-грануляторы, преимущество которых также является возможность проведения в одном аппарате последовательно ряда других технологических операций таблеточного производства: грануляции, сушки и опудривания. Конструкция и принцип действия таких аппаратов приведена в разделе «Грануляция».

При смешивании порошков необходимо придерживаться следующих правил:

- к большему количеству добавлять меньшее;
- ядовитые и сильнодействующие вещества, применяемые в малых количествах (0,01 г и меньше), предварительно просеянные через сито, добавлять к массе отдельными порциями в виде тритураций, т.е. в разведении с наполнителем в концентрации 1 : 100;
- окрашенные вещества и вещества с большой плотностью загружают в смеситель в последнюю очередь;
- легколетучие эфирные масла вводятся в сухую гранулированную массу перед прессованием на стадии опудривания, во избежание их улетучивания.

Практика производства таблеток показывает, что время, необходимое для смешивания простой прописи (двух- и трехкомпонентной) в сухом состоянии, составляет 5-7 минут, для более сложной – 10-12 минут.

Выбор оптимальной технологической схемы производства таблеток зависит от физико-химических и технологических свойств лекарственных веществ, их количества в составе таблетки, устойчивости к воздействию факторов внешней среды и др.

В настоящее время известно две основные технологии получения таблеток: *путем прямого прессования веществ и через предварительное гранулирование.*

4.4.1. Прямое прессование

Метод прямого прессования обладает рядом преимуществ. Он позволяет достичь высокой производительности труда, значительно сократить время технологического цикла за счет упразднения ряда операций и стадий, исключить использование нескольких позиций оборудования, уменьшить производственные площади, сократить энерго- и трудозатраты, значительно снижая себестоимость таблеток. Прямое прессование дает возможность получать таблетки из влаго-, термолабильных и несовместимых веществ. На сегодняшний день, однако, этим методом получают незначительное количество наименований таблеток. Это объясняется тем, что большинство лекарственных веществ не обладают свойствами, обеспечивающими непосредственное их прессование. К этим свойствам относятся: изодиаметрическая форма кристаллов, хорошая текучесть и прессуемость, низкая адгезионная способность к пресс-инструменту таблеточной машины.

Прямое прессование – это совокупность различных технологических приемов, позволяющих улучшить основные технологические свойства таблетлируемого материала (текучесть и прессуемость) и получить из него таблетки, минуя стадию грануляции.

В настоящее время прямое прессование осуществляется:

- 1) путем непосредственного таблетирования сыпучих лекарственных веществ с хорошей прессуемостью;
- 2) с добавлением вспомогательных веществ, улучшающих технологические свойства материала;
- 3) принудительной подачей таблетлируемого материала из загрузочной воронки таблеточной машины в матрицу;
- 4) с предварительной направленной кристаллизацией прессуемого вещества.

Большое значение для прямого прессования имеют величина, прочность частиц, прессуемость, текучесть, влажность и другие свойства веществ. Так, для получения таблеток натрия хлорида приемлемой является продолговатая форма частиц, а круглая форма этого вещества почти не поддается прессованию. Наиболее хорошая текучесть отмечается у крупнодисперсных порошков с равноосной формой частиц и малой пористостью – таких, как лактоза, фенилсалицилат, гексаметилентетрамин и другие подобные препараты, входящие в

эту группу. Поэтому такие препараты могут быть спрессованы без предварительного гранулирования. Наилучшим образом зарекомендовали себя лекарственные порошки с размером частиц 0,5-1,0 мм, углом естественного откоса менее 42° , плотностью после усадки более 330 кг/м^3 , пористостью менее 37%. Они состоят из достаточного количества изодиаметрических частиц приблизительно одинакового фракционного состава и, как правило, не содержат большого количества мелких фракций. Их объединяет способность равномерно высыпаться из воронки под действием собственной массы, т.е. способность самопроизвольного объемного дозирования, а также достаточно хорошая прессуемость.

Однако подавляющее большинство лекарственных веществ не способно к самопроизвольному дозированию вследствие значительного (более 70%) содержания мелких фракций и неравномерностей поверхности частиц, вызывающих сильное межчастичное трение. В этих случаях добавляют скользящие вспомогательные вещества. Таким методом получают таблетки витаминов, алкалоидов, гликозидов, кислоты ацетилсалициловой, бромкамфоры, фенолфталина, сульфадимезина, фенобарбитала, эфедрина гидрохлорида, кислоты аскорбиновой, натрия гидрокарбоната, кальция лактата, стрептоцида и другие.

Предварительная направленная кристаллизация – один из наиболее сложных способов получения лекарственных веществ, пригодных для непосредственного прессования. Этот способ осуществляется двумя методами:

- перекристаллизацией готового продукта в необходимых условиях;
- подбором определенных условий кристаллизации синтезируемого продукта.

Применяя эти методы, получают кристаллическое лекарственное вещество с кристаллами достаточно изодиаметрической (равноосной) структуры, которая свободно высыпается из воронки и вследствие этого легко подвергается самопроизвольному объемному дозированию, что является непременным условием прямого прессования. Данный метод используется для получения таблеток кислот ацетилсалициловой и аскорбиновой.

Для повышения прессуемости лекарственных веществ при прямом прессовании в состав порошковой смеси вводят сухие связывающие вещества: МКЦ, макрогол, Плаздон S-630 и др. Благодаря своей способности поглощать воду и гидратировать отдельные слои таблеток, МКЦ оказывает благоприятное воздействие на процесс высвобождения лекарственных веществ. С МКЦ можно изгото-

вить прочные, но не всегда хорошо распадающиеся таблетки. Для улучшения распадаемости таблеток с МКЦ рекомендуют добавлять ультраамилопектин.

При прямом прессовании показано применение модифицированных крахмалов. Последние вступают в химическое взаимодействие с лекарственными веществами, значительно влияя на высвобождение и их биологическую активность.

Часто используют молочный сахар, как вещество, улучшающее сыпучесть порошков, а также гранулированный кальция сульфат, обладающий хорошей текучестью и обеспечивающий получение таблеток с достаточной механической прочностью. Комбинация α -лактозы моногидрата (100 меш¹) с МКЦ дает эффект синергизма при распадаемости таблеток. С повышением содержания МКЦ в смеси стойкость таблеток к раздавливанию увеличивается. Применяют также циклодекстрин, способствующий увеличению механической прочности таблеток и их распадаемости.

При прямом таблетировании рекомендована мальтоза, обеспечивающая равномерную скорость засыпки и как вещество, обладающее незначительной гигроскопичностью. Также применяют гранулят «Лудипресс» – смесь лактозы моногидрата и двух полимеров: Коллидона 30 и Коллидона CL. Лудипресс может использоваться как наполнитель, как связующее, скользящее и разрыхляющее средство.

Технология приготовления таблеток заключается в том, что лекарственные препараты тщательно смешивают с необходимым количеством вспомогательных веществ и прессуют на таблеточных машинах. Недостатком этого способа является возможность расслаивания таблетлируемой массы, изменения дозировки при прессовании с незначительным количеством действующих веществ и используемое высокое давление. Некоторые из этих недостатков сводятся к минимуму при таблетировании путем принудительной подачи прессуемых веществ в матрицу. Это достигается некоторыми конструктивными изменениями деталей машины, то есть вибрацией питателей-дозаторов, поворотом матрицы в определенный угол в процессе прессования, установлением в загрузочную воронку звездообразных мешалок разных конструкций, засасыванием материала в матричное отверстие при помощи самосоздаваемого вакуума или специальным соединением с вакуум-линией.

¹ Меш – число отверстий на 1 погонный дюйм (25,4 мм) сита. 100 меш соответствует размеру отверстий сита 0,147 мм

Наиболее перспективной является принудительная подача прессуемых веществ на основе вибрации загрузочных воронок в сочетании с приемлемой конструкцией ворошителей.

Благодаря появлению высокоэффективных вспомогательных веществ и новых конструкций таблеточных машин, прямое прессование находит все большее применение в производстве таблеток. Но пока основное количество таблеток получают по технологии с предварительной грануляцией.

Схема получения таблеток без оболочки

Через гранулирование



Путем прямого прессования



4.4.2. Грануляция

Грануляция – направленное укрупнение частиц, т.е. – это процесс превращения порошкообразного материала в агрегаты определенной величины.

Грануляция необходима для улучшения текучести таблетлируемой массы, что происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы и, следовательно, соответствующего уменьшения трения, возникающего между этими частицами при движении. Расслоение многокомпонентной порошкообразной смеси обычно происходит за счет разницы в размерах частиц и значениях удельной плотности входящих в ее состав лекарственных и вспомогательных компонентов. Такое расслоение воз-

можно при различного рода вибрациях таблеточной машины или ее воронки. Расслоение таблетлируемой массы – это опасный и недопустимый процесс, вызывающий в ряде случаев почти полное выделение компонента с наибольшей удельной плотностью из смеси и нарушение ее дозировки. Грануляция предотвращает эту опасность, поскольку в ее процессе происходит слипание частиц различной величины и удельной плотности. Образующийся при этом гранулят, при условии равенства размеров получаемых гранул, приобретает достаточно постоянную насыпную плотность. Большую роль играет также прочность гранул: прочные гранулы меньше подвержены истиранию и обладают лучшей сыпучестью.

В настоящее время в фармацевтической промышленности используют следующие методы грануляции: 1) *сухая грануляция*; 2) *влажная грануляция*; 3) *смешанная грануляция*; 4) *структурная грануляция*.

Метод сухой грануляции заключается в перемешивании лекарственных и вспомогательных веществ, первоначальном их уплотнении с последующим размолотом в крупный порошок или гранулы. Полученные гранулы фракционируют с помощью сит, опудривают антифрикционными веществами, и затем прессуют на таблеточных машинах таблетки заданной массы и диаметра, то есть проводят вторичное уплотнение.

Первоначальное уплотнение порошков осуществляют двумя способами: брикетированием и компактированием. По первому способу из порошка прессуют брикеты на специальных брикетировочных прессах с матрицами большого размера (25-50 мм) под высоким давлением. Полученные брикеты измельчают на валковой дробилке или дисковой мельнице. Также разламывание брикетов проводят в горизонтальном грануляторе, рабочий орган которого состоит из двух шнеков, снабженных протирачными стержнями, что позволяет перемещать гранулируемый материал в осевом направлении. Шнеки продавливают брикеты через перфорированную пластину, образующую дно рабочей камеры.

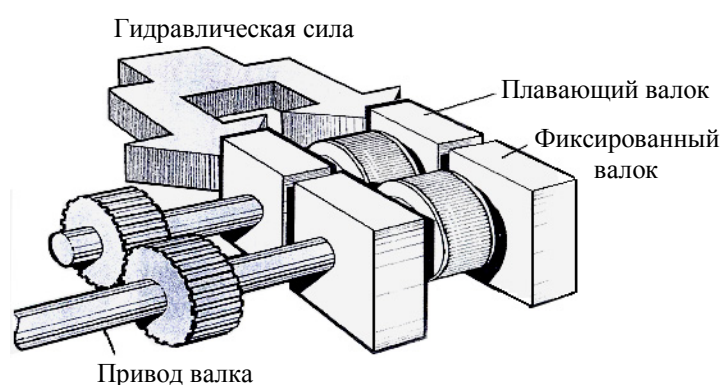


Рис. 4.8. Принцип давления на валки ролл-компактора

Производительность установки – 150-1000 кг/ч.

Второй способ заключается в уплотнении смеси порошков под давлением при ее прохождении между двумя вра-

щающимися навстречу друг другу горизонтальными валками в валковом компакторе или ролл-компакторе (рис. 4.8). Сформированный в пластины материал разбивается на гранулы в измельчителе, находящемся в нижней части установки. Размер готовых гранул определяется отверстиями сита, расположенного под измельчителем.

Качественные гранулы одинаковой чечевидной формы могут быть получены в пресс-грануляторе фирмы «ХУТТ» (Германия), рабочим органом которого являются прессующие валки в виде полых цилиндров с зубцами на поверхности, между которыми в стенках расположены радиальные отверстия для продавливания порошковой массы. Внутри валков установлен нож, срезающий гранулы.

Сухая грануляция используется в тех случаях, когда лекарственные вещества в присутствии воды или в процессе сушки при повышенной температуре разлагаются, вступают в химические реакции взаимодействия или подвергаются физическим изменениям (плавление, размягчение, изменение цвета). Грануляцию брикетированием можно применять также для лекарственных веществ с хорошей прессуемостью, но недостаточной текучестью.

При сухом методе грануляции в состав таблетлируемой массы порошков могут вводить сухие связывающие вещества (например, МКЦ, макрогол, Плаздон S-630), обеспечивающие под давлением сцепление частиц, как гидрофильных, так и гидрофобных веществ. Но этот прием не всегда приводит к получению прочных таблеток.

Метод влажной грануляции. Данному методу грануляции подвергаются порошки, имеющие плохую текучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами. В обоих случаях в массу добавляют растворы связывающих веществ, которые улучшают сцепление между частицами. Влажная грануляция является распространенным видом грануляции в производстве таблеток и проводится такими способами, как: грануляция продавливанием и грануляция в высокоскоростном смесителе-грануляторе.

Получение массы для таблетирования с использованием метода **влажной грануляции продавливанием** включает следующие операции: смешивание и увлажнение порошков; грануляция влажной массы; сушка влажных гранул; получение сухих гранул; опудривание сухих гранул.

Смешивание и увлажнение порошков. Смешивание сухих лекарственных порошков со вспомогательными веществами с последующим увлажнением смеси раствором связывающих веществ проводится в смесителях с вращающимися лопастями. Увлажнитель добавляют в массу отдельными порциями с непрерывным перемешиванием, что необходимо для предотвращения ее комкования.

При влажном смешивании порошков равномерность их распределения в значительной степени улучшается, не наблюдается разделения частиц и расслоения массы, улучшается ее пластичность. Перемешивание смоченных порошков сопровождается некоторым уплотнением массы вследствие вытеснения воздуха, что позволяет получать более плотные твердые гранулы. Время перемешивания влажной массы: для простых смесей 7-10 минут, для сложных – 15-20 минут. Оптимальное количество увлажнителя определяется экспериментально (исходя из физико-химических свойств порошков) и указывается в регламенте. Ошибка может привести к браку: если увлажнителя ввести мало, то гранулы после сушки будут рассыпаться, если много – масса будет вязкой, липкой и плохо гранулируемой. Масса с оптимальной влажностью представляет собой влажную, компактную смесь, не прилипающую к руке, но рассыпающуюся при сдавливании на отдельные комочки.

Действующие вещества вводят в виде тритураций как в процессе подготовки массы к таблетированию, так и при опудривании готового гранулята.

Небольшие количества препарата в состав таблеток могут вводиться и следующим способом. Лекарственное вещество растворяют в подходящем растворителе или растворе гранулирующего агента. Затем полученным раствором увлажняют смесь компонентов рецептуры в смесителе с последующей сушкой. Одновременно с растворением препарата можно растворять вспомогательные вещества, обеспечивающие получение твердодисперсных систем. Введение препарата данным методом обеспечивает однородность дозирования в процессе производства таблеток.

Грануляция влажной массы. Влажная масса гранулируется на специальных машинах-грануляторах, принцип работы которых состоит в том, что материал протирается лопастями, пружинящими валиками или другими приспособ-

лениями через перфорированный цилиндр или сетку. Грануляторы бывают *вертикальные* (рис. 4.9) и *горизонтальные*.

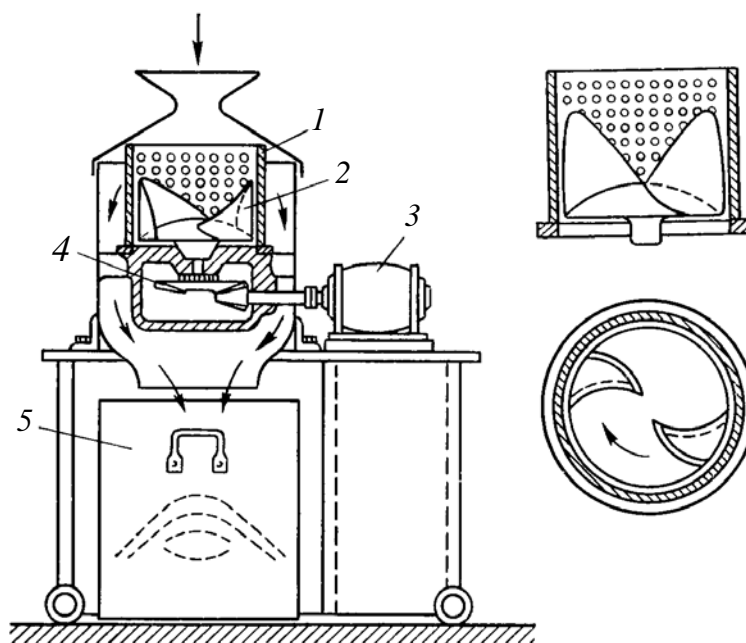


Рис. 4.9. Гранулятор вертикальный:

1 – цилиндр с отверстиями; 2 – протирающие лопасти; 3 – электродвигатель; 4 – коническая передача; 5 – приемник гранул.

Для обеспечения процесса протирания машина должна работать на оптимальном режиме без перегрузки так, чтобы влажная масса свободно проходила через отверстия цилиндра или сетки. Если масса достаточно увлажнена и в меру пластична, то она не заклеивает отверстия и процесс проходит без затруднений. Если же масса вязкая и заклеивает отверстия, машина работает с перегрузкой и необходимо периодически выключать мотор, промывать лопасти барабана.

Выбор сит для гранулирования имеет очень большое значение. Установлено, что влажную массу необходимо пропускать через сито с диаметром отверстий 3–5 мм, а уже сухие гранулы – через сито с диаметром отверстий 1–2 мм.

Несмотря на улучшение технологических свойств таблетлируемых материалов, влажная грануляция продавливанием имеет ряд недостатков:

- длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества;
- ухудшение распадаемости и растворимости таблеток;
- использование ряда специальных машин и аппаратов для каждой операции;

- длительность и трудоемкость процесса, поскольку перегрузка продукта из одной единицы оборудования в другую, как правило, выполняется вручную;
- большие потери обрабатываемых материалов.

Сушка влажных гранул. Для этой цели существуют различные типы сушилок. Наибольшее распространение получили *сушилки псевдооживленного («кипящего») слоя*. Принцип действия сушилок заключается в разрыхлении продукта воздушным потоком и приведении его во взвешенное состояние. Сушильные аппараты фирм «Глатт» (Германия), «ИМА» (Италия), «Мюнстер», «Аэроматик-Филдер» (Швейцария), «Ниро» (США) имеют подобную конструкцию (рис. 4.10) и работают следующим образом. Приточный поток воздуха поступает в блок подготовки, где проходит вначале через фильтр грубой очистки, затем омывает внешнюю поверхность трубчатого змеевика-охладителя, который установлен для снижения влагосодержания воздуха. Часть потока осушенного воздуха отводится через заслонки на нагрев в паровой калорифер и далее смешивается с потоком холодного воздуха. Заслонки, перекрывающие потоки воздуха, механически связаны и, когда несколько заслонок открыты и пропускают воздух, то другие в это время закрыты. Для регулирования температуры сушки между температурой потока воздуха $T_{вх}$ и положением заслонок устанавливается контур обратной связи. Если температура сушки снижается ниже заданного значения, заслонки переводятся в положение, позволяющее отводить большую часть входящего потока воздуха в калорифер для увеличения температуры смешанного потока воздуха. Если температура сушки отклоняется в сторону значения выше заданного, часть заслонок закрывается для снижения потока через калорифер. Преимуществом такой системы регулирования температуры является короткое время ответа. Нагретый сухой воздух затем проходит через фильтр тонкой очистки, фильтр с высокой эффективностью очистки типа НЕРА и направляется в сушильную камеру.

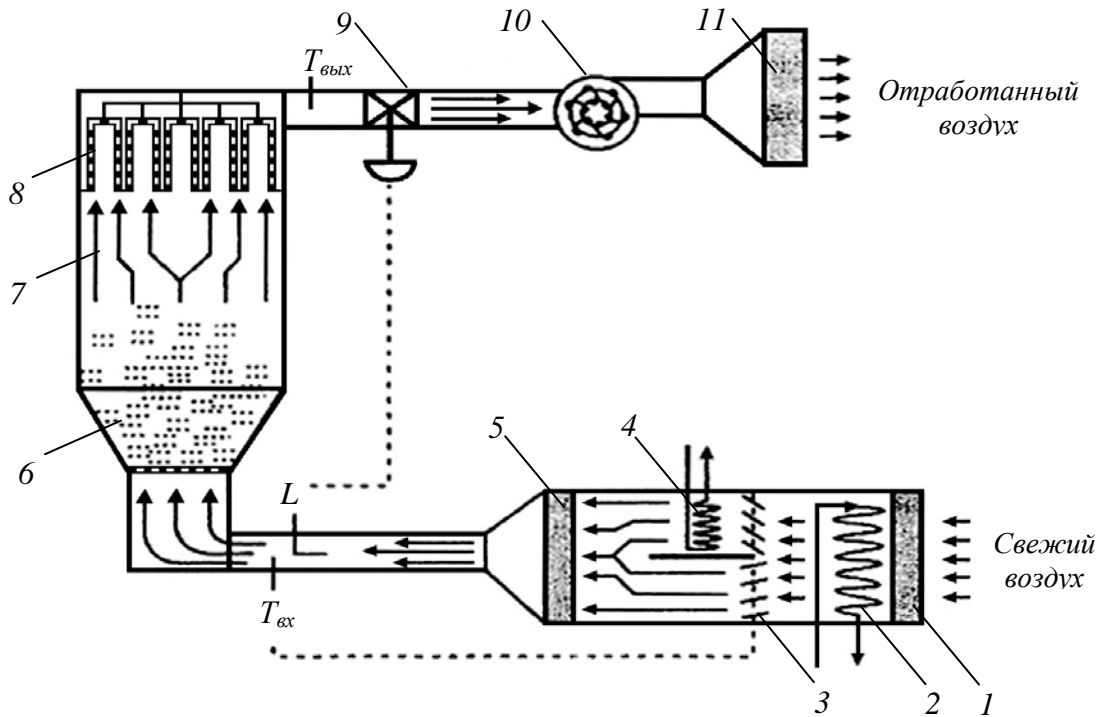


Рис. 4.10. Схема сушильной установки с псевдоожиженным слоем:

1 – фильтр грубой очистки воздуха; 2 – змеевик охладитель; 3 – заслонки; 4 – калорифер; 5 – фильтр тонкой очистки воздуха и HEPA-фильтр; 6 – продуктовый резервуар; 7 – сушильная камера; 8 – рукавные фильтры; 9 – клапан регулирования потока воздуха; 10 – вентилятор; 11 – фильтры очистки отработанного воздуха

Продукт, подлежащий высушиванию, помещается в резервуар сушильной камеры, снабженный перфорированным днищем, которое имеет отверстия специальной изогнутой формы или покрывается мелкоячеистой металлической сеткой из нержавеющей стали. Поток воздуха проходит через резервуар снизу вверх, псевдоожижая слой продукта. Продуктовый резервуар имеет форму перевернутого усеченного конуса. Увеличивающееся кверху сечение резервуара способствует снижению скорости потока воздуха, что уменьшает вынос частиц из псевдоожиженного слоя. Обычно скорость воздуха возле сетки составляет 1,5-2,5 м/с и снижается после расширения резервуара до 0,6-1,0 м/с. Во время процесса сушки соответственно с уменьшением плотности гранул скорость воздуха может быть снижена.

Далее увлажненный воздух проходит через рукавные фильтры, которые предупреждают унос частиц из сушильной камеры. Фильтры периодически встряхиваются без прерывания процесса сушки для удаления накопленного порошка. Рукавные фильтры могут располагаться в двух отделах. В этом случае поток воздуха через один отдел прекращается, и фильтровальная ткань прохо-

дит дополнительную очистку продувкой чистым воздухом в направлении, обратном движению оживающего воздуха. Затем поток возобновляется, и операция очистки проводится в другом отделе. Вместо полипропиленовых, полиэфирных или нейлоновых рукавных фильтров могут использоваться плиссированные патронные фильтры, изготовленные из трех слоев стальной сетки, и очищаемые продувкой.

Оживающий воздух всасывается вентилятором, расположенным в установке после сушильной камеры. Расход воздуха L регулируется клапаном. При этом в камере создается небольшое разрежение, что препятствует попаданию частиц продукта и паров органических растворителей в окружающую среду. Перед выбросом в атмосферу используемый воздух пропускается через фильтр тонкой очистки и НЕРА-фильтр для удаления биологически активных и потенциально опасных частиц продукта, которые могут пройти через рукавные фильтры. При использовании органических растворителей перед выбросом в атмосферу из отработанного воздуха должны быть удалены их пары. Сушильная установка полностью автоматизирована и изготавливается во взрывобезопасном исполнении.

Основное преимущество сушилок псевдооживленного слоя – высокая производительность: время сушки материала в зависимости от его физических свойств и формы длится от 20 до 50 мин; они потребляют мало энергии и занимают небольшую рабочую площадь. Но к недостаткам следует отнести возможность излишнего истирания некоторых высушиваемых гранулятов с образованием порошковой фракции.

В отличие от сушильных установок, приведенных выше, эксплуатируемые в производстве таблеток аппараты псевдооживленного слоя СП-30, СП-60 (НПО «Прогресс», Санкт-Петербург) представляют собой цельносварной корпус, состоящий из отсека по подготовке воздуха и сушильной камеры. То есть отсек фильтрации и нагрева воздуха, а также вентилятор располагаются не в техническом, а в рабочем помещении, что нецелесообразно согласно требованиям GMP. Поэтому в настоящее время на предприятиях проводится замена таких сушилок сушильными установками новых конструкций.

Полочные сушилки с принудительной циркуляцией воздуха (воздушные сушилки) представляют собой камеру, внутри которой размещена этажерка с полками. Материал загружается на противни и устанавливается на полки. Высуши-

ваемый продукт периодически перемешивают вручную или он остается неподвижным в течение всего процесса сушки, продолжающегося несколько часов.

Сушилки с силикагельной колонкой. В случае необходимости регенерировать жидкости, содержащиеся в высушиваемых материалах, применяют сушилки, в которых воздух пропускается через силикагель. При этом ценные пары адсорбируются, а теплый воздух вновь используется для сушки материала.

Инфракрасные сушилки. В качестве термоизлучателей в таких сушилках применяются специальные зеркальные лампы, нихромовые спирали накаливания, помещенные в фокусе параболических отражателей, металлические и керамические панельные излучатели с электрическим, паровым или газовым обогревом. Тепловое действие инфракрасных лучей вызывает быстрое испарение влаги из тонких слоев материала. Однако сушилки отличаются высоким расходом энергии, поэтому применяются редко.

Высушенные гранулы перед прессованием должны иметь некоторую влажность, которая называется остаточной. Остаточная влажность для каждого таблетлируемого препарата индивидуальна и должна быть оптимальной, т.е. такой, при которой процесс прессования протекает наилучшим образом, качество таблеток соответствует требованиям ГФУ, а прочность их наивысшая по сравнению с таблетками, получаемыми из гранул этого же препарата с другой степенью влажности. Недосушенные гранулы прилипают к пуансонам, неравномерно заполняют матрицу и требуют повышенного количества антифрикционных веществ. Пересушенные гранулы трудно прессуются и таблетки могут получаться с нарушенными краями.

Получение сухих гранул и их опудривание. В процессе сушки гранул возможно их слипание в отдельные комки. С целью обеспечения равномерного фракционного состава, высушенные гранулы пропускают через грануляторы с размером отверстий сеток 1,5 мм, что в значительной степени обеспечивает постоянную массу таблеток. После этого гранулы опудривают в смесителях с вращающимся корпусом, добавляя антифрикционные вещества, и передают на стадию таблетирования.

Грануляция в высокоскоростном смесителе-грануляторе. В фармацевтической промышленности широкое распространение получили машины и аппараты, в которых совмещаются несколько технологических операций.

Влажная грануляция

Схема 1

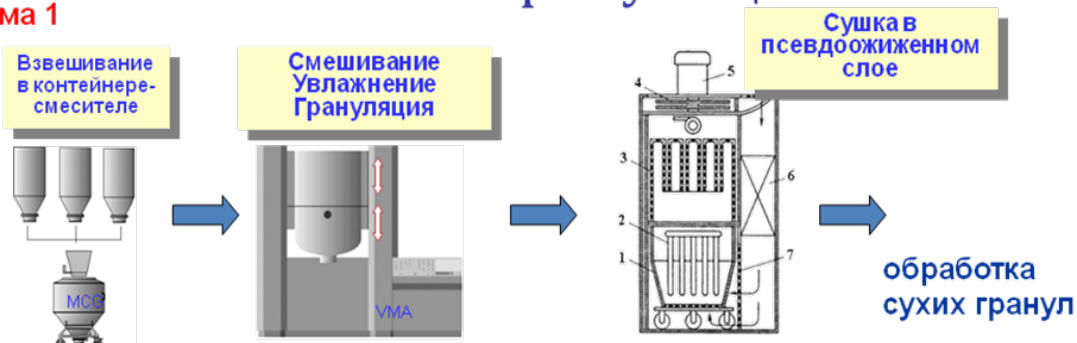
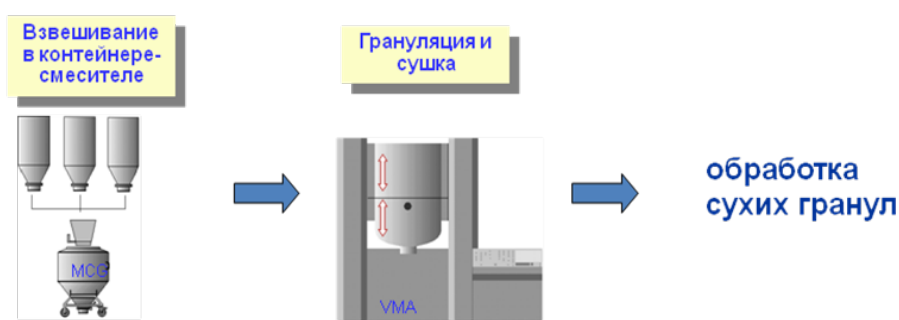


Схема 2



При использовании полифункционального оборудования достигается ускорение и увеличение механизации процесса влажной грануляции. Так смешивание, увлажнение и грануляция проводятся в одной рабочей емкости высоко-скоростного смесителя-гранулятора. Вначале порошки смешиваются при помощи импеллера – горизонтальной трехлопастной мешалки, расположенной внизу по центру полированной емкости с закругленным дном. При быстром вращении импеллера, лопасти которого расположены под углом 35° к поверхности дна, создается интенсивная циркуляция материала, который переходит в состояние близкое к псевдоожижению и перемешивается за 3-5 мин. Затем на смесь порошков с помощью перистальтического дозирующего насоса или сжатого воздуха через форсунку распыляется увлажнитель. Одновременно включается боковая ножевая мешалка или чоппер – винт, оборудованный несколькими рядами ножей, частота вращения у которого выше, чем у импеллера, примерно в 10 раз. Равномерно увлажненные частицы порошка соединяются между собой и образуют циркулирующие агломераты. Чоппер разбивает большие комки. Пока гранулы непрочные, непрерывно проходят процессы соединения и отделения частиц, что способствует равномерному распределению веществ в гранулах. Скопления частиц быстро уплотняются и на образованные ядра наслаиваются новые частицы. Под действием центробежной, центростремительной, сре-

зывающей силы и силы трения за 3-8 мин формируются гранулы округлой формы, компактной структуры, с высокой насыпной плотностью и узким интервалом распределения по размерам. Размер получаемых гранул зависит от вязкости увлажнителя, размера и характера поверхности исходных частиц, смачиваемости веществ, скорости импеллера и чоппера и времени грануляции. Плотность гранул определяется скоростью добавления увлажнителя. На качество гранул также влияют тип распылительной форсунки и состав смеси. Как и в процессе грануляции продавливанием, недопустимо переувлажнение массы.

Высокоскоростные смесители-грануляторы типа MGT выпускаются фирмами: «Лёдиге» (Германия), «ИСиАй Лимитед» (США). В таких смесителях-грануляторах, как вертикальный гранулятор типа VG фирмы «Глатт», гранулятор Roto фирмы «Занкетта» (Италия), грануляторы моделей Грануматор GMA и Вагуматор VMA фирмы «Боле» (Германия) помимо смешивания и грануляции может осуществляться также сушка влажных гранул. Загрузка сырья из вспомогательного сборника в емкость аппаратов осуществляется через трубопровод самотеком или при помощи вакуума. Импеллер и чоппер работают с регулируемой частотой вращения.

В конструкции *вертикального гранулятора VG* (рис. 4.11) предусмотрено расположение вала и привода импеллера под днищем рабочей емкости. Чоппер находится в нижней боковой части резервуара и приводится в действие через горизонтальный вал. Для предотвращения загрязнения сырьем валов мешалок через их уплотнения в емкость подается воздух. Продуктовый резервуар герметично закрывается крышкой при помощи откидных болтов. На крышке располагается фильтр для сбрасывания давления, создаваемого внутри емкости подачи воздуха и для очистки воздуха, отводимого вакуумной системой. Также на крышке имеется отверстие для загрузки порошков, мерник для увлажнителя, и люк с чистящим устройством для наблюдения за процессом. Сушка влажных гранул в емкости аппарата проводится с помощью вакуума 18–22 мм. рт. ст. (2,4–2,7 кПа) при циркуляции горячей воды с температурой 60–80°C в рубашке. Во время сушки импеллер перемешивает материал с более низкой скоростью, чем при смешивании и грануляции. Подаваемый возле валов мешалок воздух или инертный газ ускоряет удаление влаги из емкости. Расход воздуха составляет 3–30 м³/ч (в зависимости от объема резервуара). При этом эффект псевдоожижения не создается. Увеличение расхода воздуха выше

оптимального уровня снижает эффективность сушки из-за повышения давления в рабочей емкости.

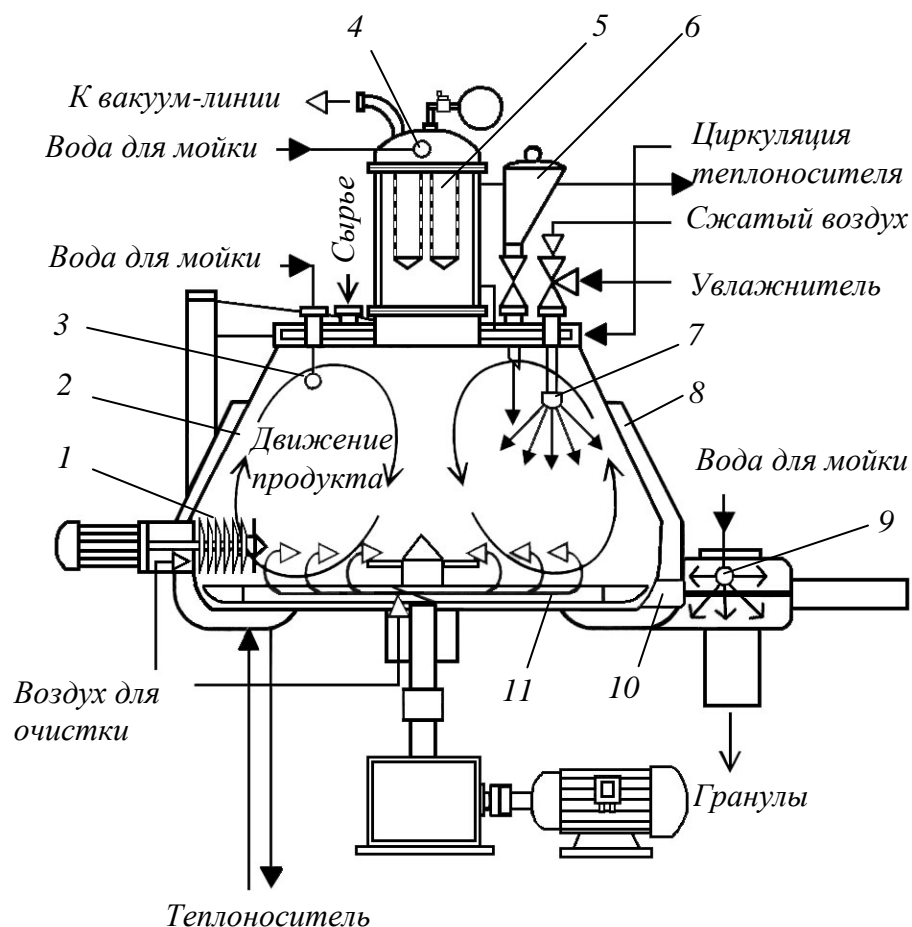


Рис. 4.11. Схема вертикального гранулятора VG:

1 – чоппер; 2 – рабочая емкость; 3, 4, 9 – форсунки для мойки; 5 – фильтр; 6 – мерник для увлажнителя; 7 – форсунка для увлажнителя; 8 – рубашка; 10 – разгрузочный клапан; 11 – импеллерная мешалка

К преимуществам вакуумной сушки следует отнести сохранение качества термолабильных и окисляющихся на воздухе веществ, снижение остаточного количества растворителя в гранулах до минимального уровня, возможность восстановления растворителя, уменьшение риска взрыва от пыли в аппарате.

Для интенсификации передачи тепла грануляту в смесителе-грануляторе могут подключаться микроволновые генераторы. Микроволновая сушка основана на воздействии на высушиваемый продукт интенсивного электромагнитного поля сверхвысоких частот (СВЧ). Микроволны частотой 915 МГц или 2,45 ГГц генерируются магнетронами и через полый волновод направляются в слой гранул. Диэлектрики, такие как вода и растворители с растворенными солями, содержащиеся во влажных гранулах, поглощают микроволновую энергию, которая увеличивает колебания молекул. Это

движение сопровождается трением между молекулами, температура растворителя увеличивается и он испаряется. Энергия передается сразу всему объему растворителя в гранулах, а не от поверхности вовнутрь. Такой способ передачи энергии обеспечивает более высокую температуру в центре гранулы или глубине слоя продукта, чем на поверхности, что облегчает перемещение влаги от центра гранулы к ее внешним слоям и далее в окружающий воздух. Вода обладает очень высокой диэлектрической проницаемостью и поглощает большую часть энергии. Эта способность, с одной стороны, уменьшает затраты энергии на удаление влаги из гранул, так как при этом не требуется прогрев всей таблеточной массы для достижения интенсивного испарения воды, а с другой стороны, предотвращает физико-химические превращения веществ, так как уменьшается температура слоя гранул при их сушке. Особенности СВЧ-сушки обеспечивают сокращение времени процесса, выгодно отличая микроволновый нагрев от традиционного, когда требуется сначала нагреть воздух, а затем передать тепло от него продукту. Микроволновая сушка может комбинироваться с сушкой под вакуумом, с подачей воздуха в рабочую емкость или горячей воды в рубашку. Скорость и однородность сушки гранул улучшаются перемешиванием массы.

Готовые гранулы выводятся из смесителя-гранулятора через пневматически управляемый боковой разгрузочный клапан при медленном вращении трехлопастной мешалки. Обычно к выгрузочному отверстию аппарата присоединяется *калибратор гранул* со встроенным перфорированным цилиндром, внутри

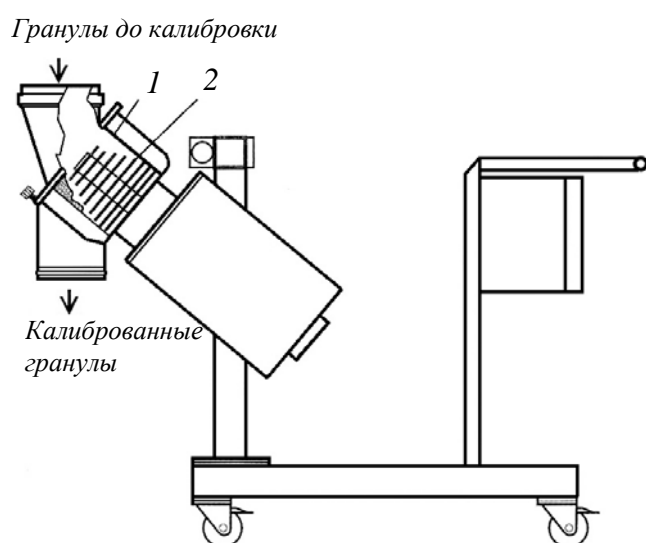


Рис. 4.12. Калибратор гранул:
1 – перфорированный цилиндр; 2 – лопасти

которого находится вращающийся вал с несколькими рядами лопастей для разбивания соединенных гранул (рис. 4.12).

Смеситель-гранулятор оборудован форсунками для мойки после работы в собранном состоянии. Такой вид очистки оборудования называется «очисткой на месте» (*CIP – Cleaning in Place*).

При больших загрузках для ускорения процесса сушки гранул, по-

лученных в установке модели VG, целесообразно проводить в сушилке псевдоожиженного слоя, которая подсоединяется посредством трубопровода к смесителю-гранулятору через калибратор.

Гранулятор-сушилка типа Roto отличается от вертикального гранулятора VG расположением чоппера, который находится сбоку крышки и приводится в действие через вертикальный вал.

Высокоскоростные грануляторы фирмы «Боле» (рис. 4.13) имеют эллиптическое днище. Приводы мешалок располагаются над крышкой рабочей емкости. Такая конструкция позволяет наиболее полно выгружать готовые гранулы через центральный разгрузочный патрубок. Гранулы при выгрузке проходят через сито. Для сушки гранул, помимо рубашки для обогрева емкости, вакуумной линии и микроволнового генератора, аппарат оснащен ВАГАЗ-системой, включающей несколько патронов распределения подаваемого воздуха или инертного газа и ускоряющей процесс сушки. Фильтр для очистки отводимого

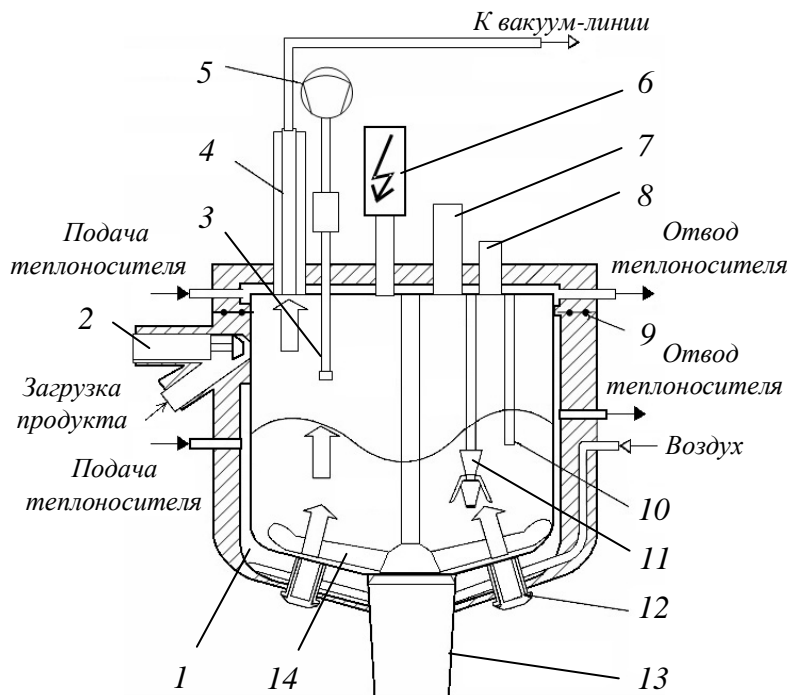


Рис. 4.13. Схема высокоскоростного гранулятора фирмы «Боле»:

1 – рубашка; 2 – загрузочный клапан; 3 – форсунка; 4 – фильтр для очистки воздуха; 5 – дозирующий насос; 6 – микроволновый генератор; 7 – видеокамера; 8 – лампа; 9 – вакуумное уплотнение; 10 – температурный зонд; 11 – чоппер; 12 – патрон распределения воздуха; 13 – разгрузочный патрубок; 14 – импеллер

воздуха изготовлен из нержавеющей стали, что предотвращает его быстрое изнашивание. За процессами, происходящими внутри резервуара, проводится видеоконтроль. Установка имеет систему SIP для очистки.

Смесители-грануляторы управляются при помощи компьютера, на котором задаются параметры: время операций, температура грануляции и сушки, частоты вращения мешалок, давление на подаче увлажнителя через форсунку, давление и интервалы подачи воздуха в массу, расход воздуха, величина вакуума, ус-

ловия аварийной остановки.

Сухие гранулы, полученные в смесителе-грануляторе, опудривают смазывающими веществами в смесителе с вращающимся корпусом.

Смешанная грануляция. В производстве таблеток для некоторых гидрофобных материалов, образующих после увлажнения и высушивания хрупкую массу, часто применяют смешанную грануляцию, которая заключается в перемешивании порошков, их увлажнении раствором связывающего вещества в смесителях, высушивании до комковатой массы в воздушных сушилках с последующим протиранием через перфорированную пластину гранулятора. Полученные сухие гранулы опудривают и отправляют на таблетирование.

Структурная грануляция. При использовании этого метода грануляции происходит характерное воздействие на увлажненный материал, которое приводит к образованию округлых, а при соблюдении определенных условий и достаточно однородных по размеру гранул.

В настоящее время в фармацевтическом производстве применяют три вида грануляции данного типа: в дражировочном котле; распылительным высушиванием и в псевдоожиженном слое.

Дражировочный котел представляет собой вращающуюся емкость эллипсоидной формы, укрепленную на наклонном валу, или емкость цилиндрической формы с двумя усеченными конусами по бокам. Для *грануляции в дражировочном котле* загружают смесь порошков и при вращении его со скоростью 30 об/мин производят увлажнение подачей раствора связывающего вещества через форсунку. Частицы порошков слипаются между собой, высушиваются теплым воздухом и в результате трения приобретают приблизительно одинаковую сферическую форму. В конце процесса к высушиваемому грануляту добавляют скользящие вещества.

Грануляцию распылительным высушиванием целесообразно использовать в случаях нежелательного длительного контактирования гранулируемого продукта с воздухом (например, в производстве антибиотиков, ферментов, продуктов из сырья животного и растительного происхождения).

Готовят раствор или суспензию из вспомогательного вещества и увлажнителя и подают их через форсунки в виде мелких капель в камеру распылительной сушки. Сушка осуществляется воздухом при температуре 150°C.

Распыленные частицы имеют большую поверхность, вследствие чего происходит интенсивный массо- и теплообмен. Они быстро теряют влагу и образуют всего за несколько секунд сферические пористые гранулы размером 10–70 мкм. Полученные гранулы смешивают с лекарственными веществами и, если необходимо, добавляют вспомогательные вещества, не введенные ранее в состав суспензии. Гранулы имеют хорошую текучесть и прессуемость, поэтому таблетки, полученные из такого гранулята, обладают высокой прочностью и прессуются при низких давлениях.

Если в удельных весах гранулята и лекарственного вещества наблюдается значительная разница, то возможно расслоение таблетлируемой массы. В результате чрезмерного высушивания суспензии также возможно отслоение верхней части таблетки («кэппинг») при прессовании.

Грануляция в псевдоожиженном слое. Для гранулирования таблеточных смесей с целью подготовки их к таблетированию в фармацевтической промышленности широко применяется псевдоожижение материала, при котором обрабатываемый порошок, а затем и образующийся гранулят непрерывно находятся в движении. Основные процессы – смешивание компонентов, увлажнение смеси раствором связывающего вещества, грануляция и сушка гранулята – протекают в одном аппарате. Грануляция в псевдоожиженном слое осуществляется двумя способами:

- распылением раствора или суспензии, содержащих вспомогательные и лекарственные вещества, в псевдоожиженной системе на мелкие сферические ядра;
- распылением раствора связывающих веществ на порошкообразные вещества, находящиеся в псевдоожиженном состоянии.

При применении первого способа, гранулы образуются при нанесении гранулирующего раствора или суспензии распылением с последующей сушкой на поверхность первоначально введенных в камеру ядер, приведенных в состояние псевдоожижения и являющихся искусственными «зародышами» будущих гранул. Ядром может быть лекарственное вещество или индифферентное вещество, например, сахар. Таким путем получают твердые и плотные гранулы, имеющие близкие размеры, округлую форму, высокую насыпную плотность и текучесть.

Другой способ получения гранул – непосредственная грануляция порошков в псевдооживленном слое. Порошок помещается в рабочую камеру аппарата, где поддерживается во взвешенном состоянии потоком воздуха, и на него через форсунку распыляется гранулирующая жидкость. В псевдооживленном слое обеспечивается кратковременное взаимодействие лекарственных веществ с жидкостью и нагретым воздухом, что благоприятно для нестабильных препаратов. Полученные гранулы отличаются большой прочностью и хорошей текучестью, являющейся следствием почти правильной геометрической формы гранул, приближающейся к шарообразной. При этом образуются более мягкие и пористые агломераты со сбалансированным фракционным составом, чем при получении гранул влажной грануляцией продавливанием, где образуются крупные агломераты, подлежащие последующему измельчению.

Качество гранул и их фракционный состав зависят от многих факторов, определяющих ход процесса, основными из которых являются скорость оживляющего газа, состав и скорость подачи гранулирующей жидкости, расположение форсунки, температура в слое.

При гранулировании таблеточных смесей в псевдооживленном слое смешивание порошков является первой технологической операцией, влияющей на качество гранул. Равномерность смешивания зависит от аэродинамического режима работы аппарата, отношения компонентов в смеси, формы и плотности частиц. Для повышения гомогенности массы создаются условия для встряхивания или продувки рукавных фильтров без прекращения псевдооживления.

При смешивании частиц, близких друг к другу по форме и имеющих соотношение по массе не более 1:10, перемешивание практически происходит без сепарации, при больших соотношениях характер перемешивания во многом зависит от формы и плотности частиц, а также от аэродинамических параметров процесса и требует конкретного изучения с целью выбора оптимального режима. При необходимости некоторые вещества могут вноситься в таблеточную смесь в виде суспензии, смешанной с раствором связывающих веществ. Смешивание порошков длится около 5 мин.

При добавлении гранулирующей жидкости происходит комкование частиц гранулируемой массы за счет склеивающих сил, как самой жидкости, так и раствора, образующегося при смачивании этой жидкостью поверхностного слоя обрабатываемого материала. Частицы связываются между собой мостами

из раствора связывающего вещества. В процессе сушки жидкость испаряется, а соединение частиц остается благодаря затвердевшему связывающему веществу. При этом комки превращаются в твердые агломераты, частично разрушающиеся в результате трения между собой и со стенками аппарата.

Для распыления раствора связывающих веществ в форсунку вместе с раствором подается воздух. Размер гранул определяется размером капель жидкости, который варьируется выбором диаметра отверстий форсунки и давлением распыления: чем выше давление, тем меньше капельки, и соответственно, меньше гранулы. Более крупные гранулы получаются при подаче большего относительного количества гранулирующей жидкости. При этом снижается содержание негранулированного порошка в грануляте. Также диаметр и износостойкость гранул зависят от применяемых связывающих веществ и концентраций их растворов. Концентрация раствора связывающих веществ ограничивается возможностью распыливания через форсунку. С повышением концентрации увеличивается вязкость жидкости, но даже при использовании небольших концентраций получают качественные гранулы, что не всегда достигается в технологии грануляции продавливанием. Так применяется 3 % крахмальный клейстер, раствор метилцеллюлозы до 5 %.

Одним из факторов, влияющих на пористость гранул, является форма частиц материала. Высокая пористость характерна для гранул из кристаллов в виде иголок и пластин, а низкая – для гранул из частиц сферической формы.

Процесс роста гранул длится около 15-30 мин. Грануляция в псевдооживленном слое проходит быстрее с образованием слабопористых гранул, если вещества хорошо смачиваются гранулирующей жидкостью и растворяются в ней.

Процесс грануляции в псевдооживленном слое происходит одновременно с сушкой получаемых гранул горячим воздухом. Сушка готового гранулята является фактически дополнительной операцией до требуемого значения остаточной влажности и длится 3-5 мин. Если после прекращения гранулирования таблеточная смесь имеет необходимую для прессования остаточную влажность, то дополнительная сушка не требуется.

В зависимости от физических свойств гранул опудривание высушенного гранулята производится в этом же аппарате добавлением антифрикционных веществ в гранулят и вторичного перемешивания в псевдооживленном слое или в смесителе с вращающимся корпусом.

Грануляция в псевдоожиженном слое на производстве осуществляется в аппаратах фирм «Глатт», «Хюттлин» (Германия), «Мюнстер», «Аэроматик-Филдер» (Швейцария), «Ниро», «ИСиАй Лимитед» (США), установке модели «Гибли» фирмы «ИМА» (Италия). До недавнего времени использовались аппараты СГ-30 и СГ-60 (НПО «Прогресс», Санкт-Петербург).

Сушилки-грануляторы псевдоожиженного слоя имеют те же составные части, что и сушилки, и дополнительно – устройства для распыления раствора связывающих веществ. Принципиальная схема аппарата представлена на рис. 4.14. Корпус аппарата 5 выполнен из нескольких цельносварных секций, после-

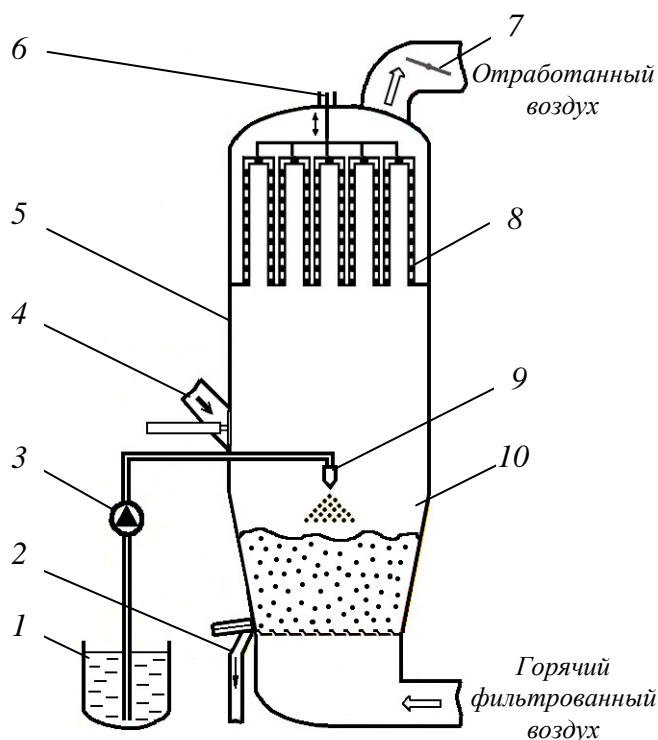


Рис. 4.14. Принципиальная схема аппарата с псевдоожиженным слоем для гранулирования таблеточных смесей: 1 – емкость для гранулирующей жидкости; 2 – разгрузочный патрубок; 3 – насос дозирующий; 4 – загрузочный патрубок; 5 – корпус аппарата; 6 – встряхивающее устройство; 7 – клапан регулирования потока воздуха; 8 – рукавные фильтры; 9 – распылительная форсунка; 10 – продуктовый резервуар

довательно смонтированных друг с другом. В местах присоединения продуктового резервуара 10 к другим секциям происходит герметизация с помощью пневматических прокладок. В средней части рабочей камеры аппарата, стенки которой отполированы до зеркальной поверхности, расположена перемещающаяся в вертикальной плоскости форсунка 9. Жидкость, предназначенная для гранулирования, подается к форсунке перистальтическим насосом высокого давления 3 из реактора 1. Также к распылителю по специальной системе подается сжатый воздух. В процессе работы аппарата рукавные фильтры 8 очищаются от пылевидного продукта, который затем гранулируется. Такая работа установки позволяет уменьшить долю негранулированного ма-

териала и нагрузку на фильтры в грануляторе. Для каждого препарата экспериментально устанавливаются и задаются на пульте управления температура, расход гранулирующей жидкости, воздуха, продолжительность каждой технологи-

ческой операции. Также на пульте управления задается цикличность и периодичность встряхивания фильтров. Недостатком такого способа грануляции является возможность возникновения высоких зарядов статического электричества, которые могут вызвать взрыв. Для защиты аппаратов от накопления зарядов предусмотрено заземление, а от взрыва – предохранительный клапан, автоматически открывающийся при повышении давления больше заданной величины.

В отличие от других грануляторов-сушилок псевдоожиженного слоя аппарат фирмы «Хюттлин» имеет продуктовый контейнер, над днищем которого находится воздухораспределительное устройство «турбоджет», представляющее собой тонкие стальные пластины, расположенные по окружности под углом 60° к горизонтальной поверхности на расстоянии 1 мм друг от друга (рис. 4.15). Рабочий воздух выходит из отверстий «турбоджета» горизонтальным потоком. Такое техническое решение позволяет создавать во время грануляции

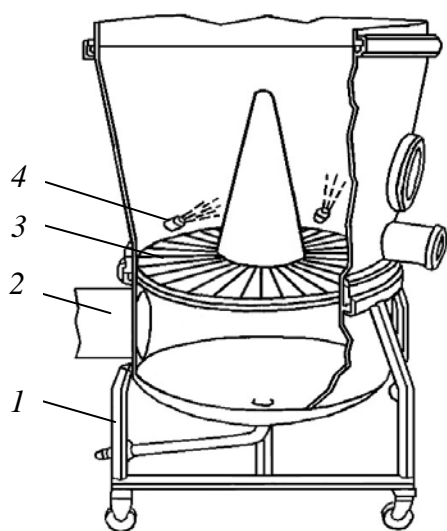


Рис. 4.15 Продуктовый контейнер гранулятора-сушилки «Хюттлин» в разрезе:

1 – тележка; 2 – трубопровод подачи воздуха; 3 – устройство «турбоджет»; 4 – форсунка

вихреобразные движения порошка. Три форсунки располагаются близко к днищу по периметру контейнера или непосредственно на устройстве «турбоджет». Подобный монтаж форсунок дает ряд преимуществ: гранулирующая жидкость подается в зону, где псевдоожижаемый продукт имеет максимальную скорость; исключается локальное переувлажнение с образованием крупных агломератов; расстояние между форсунками и продуктом во время процесса остается постоянным; распыляемая жидкость не нагружает рукавные фильтры. Благодаря подаче воздуха через отверстие вокруг распыляемой жидкости, так называемому «микроклимату», форсунка не забивается порошком или увлажнителем, и таким образом, выдерживается заданная величина капель.

Аппараты для гранулирования таблеточных смесей в псевдоожиженном слое работают следующим образом. В продуктовый резервуар в соответствии с рецептурой по трубопроводу самотеком или при помощи вакуума загружается таблеточная смесь или вещества, подлежащие грануляции. На пульте задаются необходимые параметры. В калорифер

подается пар и включается вентилятор. Через заданные промежутки времени автоматически включаются привод, встряхивающий рукавные фильтры, форсунка и насос, подающий гранулирующую жидкость. Происходит грануляция таблеточной смеси, затем система распыливания отключается и начинается сушка гранулята. По окончании всего цикла грануляции автоматически выключается вентилятор и прекращается подача пара в калориферную установку. Готовый гранулят выгружается через боковое отверстие продуктового резервуара пневмоподачей или поворотом перфорированного днища через калибратор во вспомогательный сборник «бин».

Также резервуар с гранулами может отделяться от аппарата и при помощи тележки подвозиться к кантователю емкостей или колонному подъемнику,

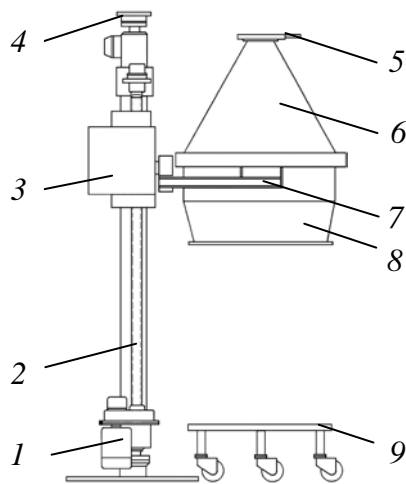


Рис. 4.16. Схема кантователя емкостей:

1 – привод; 2 – механизм подъема; 3 – каретка; 4 – стойка; 5 – затвор; 6 – бункер с обечайкой; 7 – механизм поворота; 8 – продуктовый резервуар; 9 – тележка

представляющему собой стойку, на которой смонтирована каретка для подъема и поворота емкостей (рис. 4.16). Каретка имеет бункер с обечайкой. Продуктовый резервуар подается под бункер с обечайкой кантователя, крепится к ней герметично захватами, поднимается и механизмом поворота переворачивается. При этом продукт высыпается в бункер. Под бункер подают сборник или при необходимости калибратор с ситом и, открывая ручной затвор бункера, загружают гранулы в сборник или производят их калибровку.

Далее гранулят поступает на опудривание или сразу на таблетирование (при условии содержания смазывающих веществ). При подсоединении бинов к механизму вращения, опудривание гранул осуществляют в них. С использованием в таблеточном производстве системы трубопроводов для загрузки и выгрузки материалов из технологического оборудования, передвижных сборников с герметичными клапанами и кантователей обеспечивается защита от загрязнения продукции и пылеобразования в цехе.

С использованием в таблеточном производстве системы трубопроводов для загрузки и выгрузки материалов из технологического оборудования, передвижных сборников с герметичными клапанами и кантователей обеспечивается защита от загрязнения продукции и пылеобразования в цехе.

4.5. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК

Ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие препарата, как вспомогательные вещества.

В добиофармацевтический период лекарств введение вспомогательных веществ рассматривалось только как введение индифферентных наполнителей и формообразователей, без которых невозможно обойтись при получении соответствующих лекарственных форм. Обычно выбор вспомогательных веществ диктовался чисто технологическими, а нередко и просто экономическими соображениями. Для их применения нужно было доказать, что они фармакологически индифферентны, сообщают лекарственной форме соответствующие технологические свойства и дешевы.

Современная научная фармация отказалась от прежнего понимания вспомогательных веществ как только индифферентных формообразователей. Они сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в зависимости от природы лекарственного вещества, условия получения и хранения лекарственной формы, способность вступать в более или менее сложные взаимодействия как с биологически действующими веществами, так и с факторами внешней среды (например, межтканевой жидкостью, содержимым желудочно-кишечного тракта и т.д.). Таким образом, любые вспомогательные вещества не являются индифферентными и практически во всех случаях их применения так или иначе воздействуют на систему лекарственное вещество – макроорганизм.

Биофармация требует при использовании любых вспомогательных веществ учитывать не только и не столько возможное влияние их на физико-химические свойства лекарственных форм, сколько воздействие на фармакокинетику, а через нее на терапевтическую эффективность лекарственных веществ. Каждый случай применения вспомогательных веществ требует специального исследования, так как они должны обеспечивать достаточную стабильность препарата, максимальную биологическую доступность и присущий ему спектр фармакологического действия.

Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного действия лекарственного препарата. Это происходит, главным образом, вследствие взаимодействия лекар-

ственных веществ при изготовлении препаратов в самой лекарственной форме или чаще после ее назначения больному. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно явления комплексообразования и адсорбции, способные резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ.

Доказано, что способ получения лекарственных форм, во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания, и в конечном итоге терапевтическую эффективность. Например, от выбора способа грануляции при получении таблеток зависит степень сохранности ряда лекарственных веществ в готовых лекарственных формах. В этом отношении особенно нежелательна влажная грануляция при получении таблеток, содержащих антибиотики и др. вещества, так как она приводит к разложению препаратов.

1. Условия грануляции оказывают большое влияние на распадаемость таблеток. Часто применяемые в промышленности увлажнители – крахмальный клейстер и растворы желатина – для многих препаратов не являются оптимальными, т.к. увеличивают время их распадаемости. Повышение прочности таблеток с помощью высоковязких гранулирующих жидкостей при прочих равных условиях также приводит к увеличению времени распадаемости; лучшую распадаемость среди высоковязких жидкостей обычно обеспечивают растворы полимеров: МЦ, ОПМЦ, ПВП, NaКМЦ.

Вредное влияние гидрофобных скользящих веществ (талька, магния и кальция стеаратов), которые ухудшают распадаемость таблеток из-за затруднения проникновения пищеварительных жидкостей в пористую структуру таблетки, существенно снижается или полностью устраняется, если таблетлируемые массы содержат сильно набухающие вещества (натрия крахмал гликолят, натрий-кроскармеллоза).

2. Прессование оказывает вполне отчетливое влияние на скорость высвобождения препарата, которая в свою очередь может нарушить процесс его абсорбции в местах всасывания.

3. Одним из методов улучшения биофармацевтических свойств таблеток является создание их на основе комплексов включения циклодекстринов с лекарственными веществами. Так, использование комплекса α -циклодекстрина существенно ускоряет растворение дигоксина, кавинтона; наблюдается увеличение скорости растворения ибупрофена в комплексе с β -циклодекстрином.

С целью поддержки концентрации лекарственного вещества в организме на определенном постоянном уровне при изготовлении некоторых таблеток используются вспомогательные вещества, замедляющие скорость высвобождения лекарственных веществ. Например, разработаны таблетки сальбутамола пролонгированного действия, содержащие вспомогательное вещество – акриловую смолу.

4.6. ТИПЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ МАШИН

Прессование на таблеточных машинах осуществляется пресс-инструментом, состоящим из матрицы и двух пуансонов (рис. 4.17).

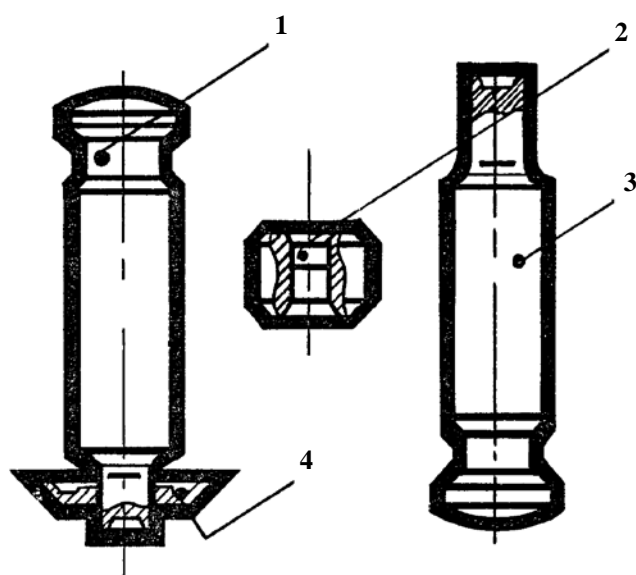


Рис. 4.17. Пресс-инструмент:

1 – пуансон-шток верхний; 2 – матрица; 3 – пуансон-шток нижний; 4 – маслосборник

Основными типами таблеточных машин является эксцентриковые или ударные и ротационные.

Эксцентриковые машины бывают салазочные и промежуточные (башмачные), которые используют, в основном, в лабораторных условиях.

Салазочные машины. В этом типе машин загрузочная воронка движется при работе на специальных салазках. Материал, поступающий из загрузочной воронки, попадает в канал матрицы, вставленной в отверстие матричного стола и ограниченной снизу нижним пуансоном.

После этого воронка с материалом удаляется, верхний пуансон опускается вниз, спрессовывает материал и поднимается. Затем поднимается нижний пуансон и выталкивает таблетку, которая толчком нижнего основания воронки сбрасывается в приемник.

Салазочные машины имеют ряд существенных недостатков. Основным из них является то, что прессование осуществляется только с одной стороны – сверху и кратковременно, по типу удара. Давление прессования в таблетке распределяется неравномерно (верхняя половина уплотнена больше), а некоторые порошки плохо прессуются вследствие кратковременности цикла сжатия. Такие машины малопроизводительны – 30-50 таблеток в минуту.

Промежуточные машины. Таблеточные машины промежуточного типа (башмачные) по конструкции и принципу работы близки к салазочным, но отличаются от последних неподвижностью загрузочной воронки и матрицы. Таблетуемый материал подается в матрицу при помощи подвижного башмака, присоединенного к воронке посредством шарнира. Такое устройство питающего узла уменьшает возможность разрушения и расслоения гранулята.

По производительности эти машины равноценны машинам салазочного типа. Примером такой машины может служить таблеточный пресс австрийской фирмы «Энглер», таблеточный пресс типа НТМ (г. Мариуполь).

Ротационные таблеточные машины (РТМ) широко используются фармацевтической промышленностью в производстве таблеток. В отличие от ударных машин РТМ имеют большое количество матриц и пуансонов (от 12 до 57). Матрицы вмонтированы во вращающийся матричный стол. РТМ имеют высокую производительность (до 0,5 млн. таблеток в час). Технологический цикл таблетирования на РТМ состоит из ряда последовательных операций: заполнение матриц таблетуемым материалом (объемный метод дозирования), собственно прессование, выталкивание и сбрасывание таблеток. Эти операции выполняются последовательно и автоматически.

Пуансоны верхние и нижние скользят по направляющим (копирам) и проходят между прессующими роликами, которые оказывают на них одновременное давление. При этом давление нарастает и убывает постепенно, что приводит к равномерному и мягкому прессованию таблетки сверху и снизу. В зависимости от типа такие машины могут быть снабжены одной или двумя неподвижными загрузочными воронками. В загрузочных воронках может быть установлена мешалка.

Принцип работы РТМ-12 показан на рис. 4.18. При движении каждой матрицы и пары пуансонов происходит следующее. Нижний пуансон (3) опускается в точно обусловленное положение. Верхний пуансон (2) в это время находится в самом верхнем положении, поскольку матричное отверстие (7) подошло под воронку (1) (операция загрузки *а*). Как только матрица (с заполненным гнездом) прошла воронку вместе с вращением столешницы (4), начинается постепенное опускание верхнего пуансона. Достигнув противоположной стороны, он сразу же попадает под прессующий валик (5). Одновременно на нижний пуансон оказывает давление валик 6 (операция прессования *б*). После про-

хода между валиками верхний пуансон начинает подниматься. Нижний пуансон также несколько приподнимается и выталкивает таблетку из матрицы. С помощью ножа (скребка) таблетка сбрасывается со столешницы – операция выталкивания таблетки. Такое движение последовательно совершают все пресс-инструменты.

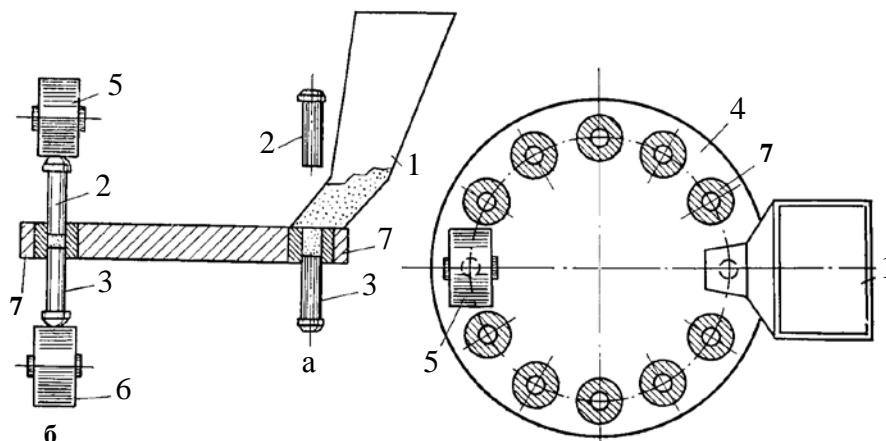


Рис. 4.18. Схема процесса таблетирования на РТМ-12

В схему движения пресс-инструментов большинства современных РТМ, представленной на рис. 4.19, дополнительно входит фаза предварительного прессования (подпрессовки). Процесс таблетирования на таких машинах проходит следующим образом. Ротор с пресс-инструментами вращается, и каждая матрица вместе с соответствующими пуансонами проходит через питатель, из которого матрица заполняется порошком или гранулами (операция заполнения *а*). Для обеспечения необходимого движения пуансонов, они соединены с толкателями (штоками), которые ползут по верхним и нижним копирам (направляющим). Во время операции загрузки верхний толкатель с пуансоном находится на высшей точке верхнего копира. Далее он скользит вниз по наклонной копира. В это время нижний толкатель с пуансоном вначале подпирается копиром, регулирующим объем матричного отверстия, а затем движется по прямому копиру. После наполнения матриц пресс-инструменты перемещаются к роликам давления. Первая пара роликов создает между обоими пуансонами относительно небольшое давление, в связи, с чем наступает этап предварительного прессования *б*, при котором не происходят изменения в кристаллической структуре сдавливаемого материала, а лишь удаляется из него воздух. Устройство для предварительного прессования позволяет снизить давление прессования и уменьшить время выдержки таблетки под давлением. С помощью второй пары роликов создается

основное давление на пуансоны, и порошковый материал спрессовывается в форме таблеток (операция прессования *в*). Далее с помощью верхнего копира верхний пуансон выводится из матрицы, а нижний копир одновременно выводит вверх нижний пуансон, который выталкивает таблетку из матрицы на поверхность стола (операция выталкивания *г*). Затем ротором таблетка перемещается к ножу, который направляет ее на лоток. Нижний пуансон вследствие снижения копира снова опускается вниз и начинается новый цикл.

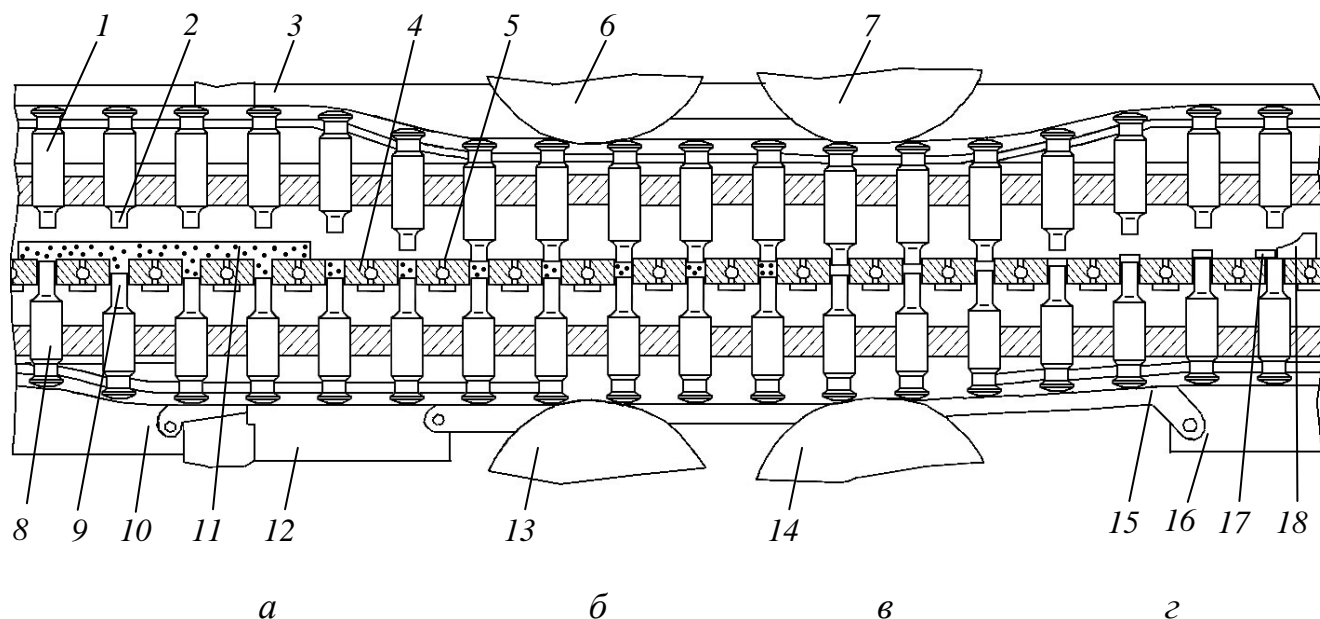


Рис. 4.19. Схема движения пуансонов в многоматричной ротационной машине:

1 – верхний толкатель (шток); 2 – верхний пуансон; 3 – верхний копир; 4 – матрица; 5 – столешница; 6, 13 – ролики предварительного прессования; 7, 14 – основные ролики давления; 8 – нижний толкатель (шток); 9 – нижний пуансон; 10 – нижний копир; 11 – питатель; 12 – копир-дозатор; 15 – копир выталкивания; 16 – выталкиватель; 17 – таблетка; 18 – нож для сбрасывания таблеток

Используются таблеточные машины марок: РТМ-24, РТМ-3028, РТМ-41, РТМ-41М3 (МЗТО); фирм «ИМА/Килиан» (Италия), «Манести» (Англия), «Фетте», «Корш» (Германия). РТМ-41 М2В с производительностью до 230 тыс. табл./ч имеет две независимые станции прессования со своими механизмами загрузки и дозирования и позволяет выпускать таблетки диаметром 5-15 мм и 20 мм. Каждая станция оснащена 41 парой пресс-инструмента. Таблеточная машина модели В4 фирмы «Манести», оснащенная 30 парами пресс-инструмента, имеет производительность 36000-90000 таблеток/ч. Загрузка в бункер машины В4 осуществляется при помощи вакуума. Таблеточный пресс

фирмы «Фетте» модели «2090i WIP» с 47 парами пресс-инструмента работает с производительностью более чем 300 тыс. табл./ч. *Видео*

Таблеточные машины зарубежных фирм оснащены устройством для измерения давления прессования и силы выталкивания, а также автоматическим прибором «Чекмастер», позволяющем контролировать в процессе таблетирования массу, толщину и стойкость таблеток к раздавливанию (выборочно). В случае отклонения параметров от заданных включается сигнальная лампа.

Автоматический контроль на металлические включения производится с помощью устройства, которое обнаруживает и извлекает из потока таблетки с находящимися в них металлическими включениями. После этого устройства таблетки поступают в установку для обеспыливания, снабженную пылесосом. В установке находится вращающийся барабан с сеткой. Обеспыливатель другой конструкции типа «Крамер» оснащен вертикальной спиралью, перфорированной или с гладкой поверхностью, по которой снизу вверх под действием вибрации движутся таблетки. Обеспыливание происходит за счет вибрации и подачи струи сжатого воздуха. Спираль находится в прозрачном цилиндрическом корпусе.

На качество таблеток оказывают влияние величина давления, скорость прессования, состояние и износостойкость пресс-инструмента. Последний подвержен довольно сильному изнашиванию, так как испытывает большие нагрузки. Стойкость матриц в 2–3 раза меньше, чем у пуансонов, что объясняется химическим взаимодействием материала матрицы с таблетлируемой массой, жесткой нагрузкой матрицы, трением частиц прессуемого материала и таблетки о стенки матриц. В Украине и за рубежом проводятся работы по упрочению пресс-инструмента, повышению его износостойкости. Разработана технология изготовления матриц методом порошковой металлургии, внедрена технология изготовления составных матриц на основе карбидов хрома и никеля.

4.7. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОСНОВНЫЕ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК

Механическая прочность таблеток зависит от многих факторов. В случае прямого прессования прочность таблеток будет зависеть от физико-химических свойств прессуемых веществ.

Прочность таблеток, получаемых через влажную грануляцию, зависит от количества, природы связывающих веществ, от величины давления прессования и от влажности таблетлируемого материала.

Количество связывающих веществ и оптимальная влажность, как правило, указываются в технологических регламентах. Давление прессования подбирается отдельно для каждого препарата и контролируется путем измерения стойкости таблеток к раздавливанию и времени их распадаемости. Излишнее давление прессования часто приводит к расслаиванию таблеток. Кроме того, при этом происходит резкое уменьшение пор, что снижает проникновение жидкости в таблетку, увеличивает время ее распадаемости.

Влагосодержание выше оптимального (обычно 0,5–5 %) приводит к прилипанию таблеточной массы к пресс-инструменту. Недостаточное содержание влаги, т.е. пересушивание материала, приводит к расслаиванию в момент прессования или же к недостаточной механической прочности.

Распадаемость и растворимость таблеток также зависят от многих 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 смачиваемости, набуханию и растворимости.

Средняя масса таблеток зависит от ряда составляющих:

- текучести материала;
- фракционного состава;
- формы загрузочной воронки и угла ската;
- скорости вращения матричного стола, т.е. от скорости прессования.

4.8. ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТОК ОБОЛОЧКАМИ

Покрывание таблеток оболочками имеет многостороннее значение и преследует следующие цели:

- 1) защита таблеток от механического воздействия (ударов, истирания, др.);
- 2) защита от воздействий окружающей среды (света, влаги, кислорода и углекислоты воздуха);
- 3) защита от окрашивающей способности лекарственных веществ, содержащихся в таблетках (например, таблетки активированного угля);

- 4) защита содержащихся в таблетках лекарственных веществ от кислой реакции желудочного сока;
- 5) защита слизистой рта, пищевода и желудка от раздражающего действия лекарственных веществ;
- 6) маскировка неприятного вкуса и запаха содержащихся в таблетках лекарственных веществ;
- 7) локализация терапевтического действия лекарственных веществ в определенном отделе желудочно-кишечного тракта;
- 8) предотвращение нарушений процессов пищеварения в желудке, возможных при нейтрализации желудочного сока лекарственными веществами основного характера;
- 9) пролонгирование терапевтического действия лекарственных веществ в таблетках;
- 10) преодоление несовместимости различных веществ, находящихся в одной таблетке путем введения их в состав оболочки и ядра;
- 11) улучшение товарного вида таблеток и удобства их применения.

При покрытии таблеток оболочками применяют различные вспомогательные вещества, которые условно можно разделить на следующие группы: *адгезивы*, обеспечивающие прилипание материалов покрытия к ядру и друг к другу (сахарный сироп, ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ, ЭЦ, макрогол и др.); *структурные вещества*, создающие каркасы (сахар, магния оксид, кальция оксид, тальк, магния карбонат основной); *пластификаторы*, которые придают покрытиям свойства пластичности (растительные масла, МЦ, ПВП, КМЦ, твины, 1,2-пропиленгликоль, диэтилфталат, триацетилглицерин (триацетин) и др.); *гидрофобизаторы*, придающие покрытиям свойства влагостойкости (аэросил, шеллак, полиакриловые смолы, зеин); *красители*, служащие для улучшения внешнего вида или для обозначения терапевтической группы веществ (тропеолин 00, тартразин, кислотный красный 2С, индигокармин и др.); *корригенты*, придающие покрытию приятный вкус (сахар, лимонная кислота, какао, ванилин и др.).

Таблеточные покрытия в зависимости от их состава и способа нанесения разделяют на следующие группы:

1. Дражированные покрытия (нанесение сахарной оболочки).
2. Пленочные покрытия.



1

2

Технологический процесс получения оболочек на таблетках проходит по схеме, показанной на рис. 4.20.

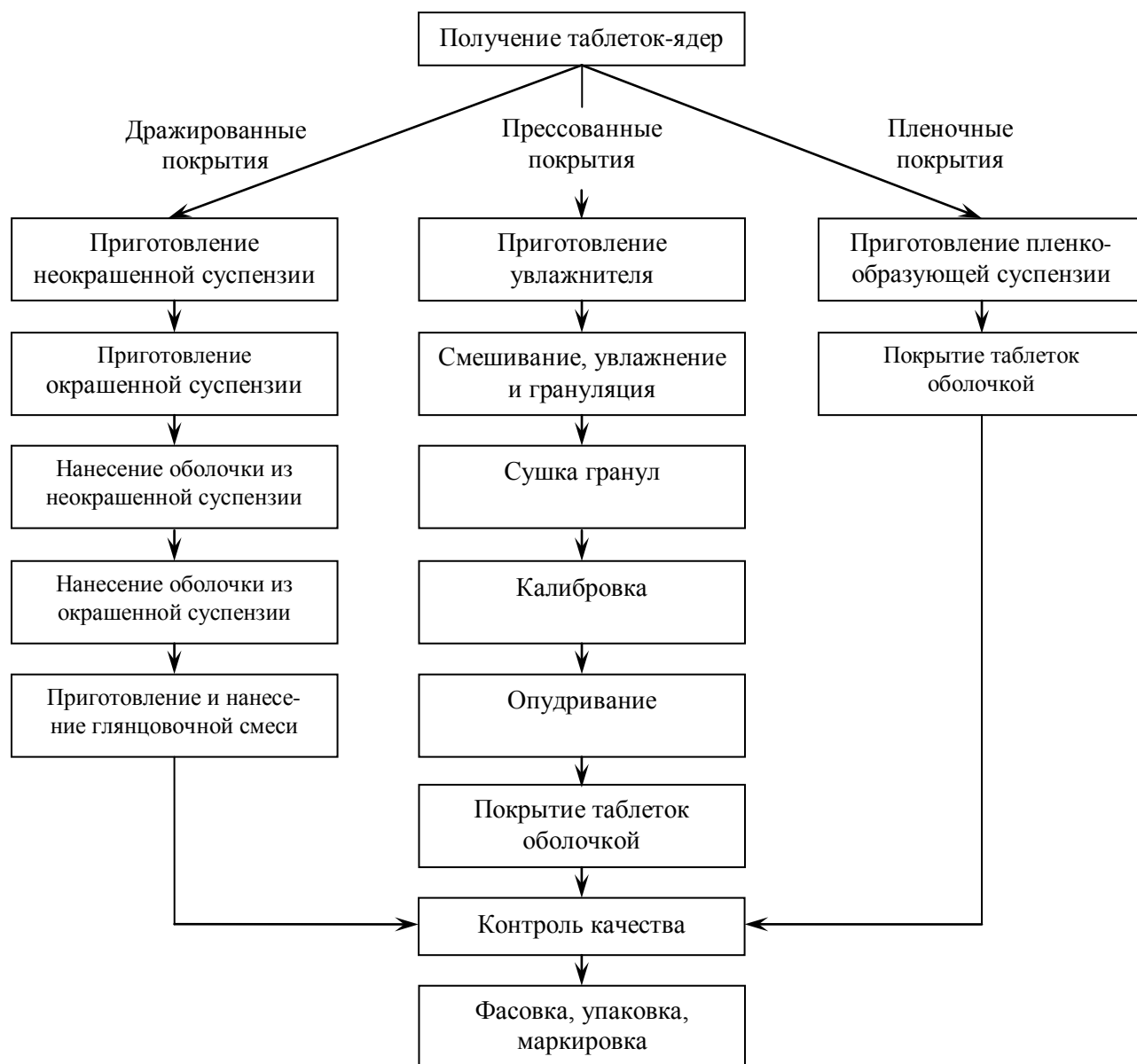


Рис. 4.20. Схема технологического процесса нанесения различных видов покрытия на таблетки

4.8.1. Дражированные покрытия

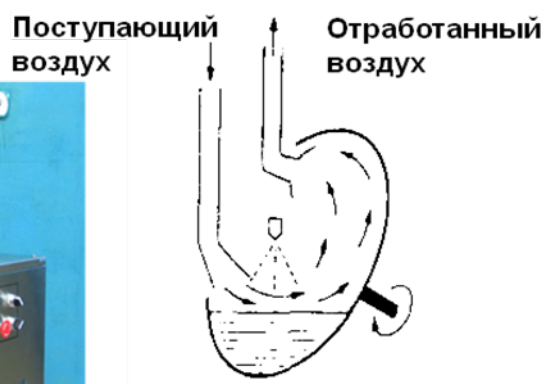
Дражированное (от франц. *dragee* – нанесение сахарной оболочки) покрытие – это наиболее старый тип таблеточных оболочек, применяемый с начала XX века. Основным назначением этих оболочек является защита таблеток от внешних воздействий, маскировка неприятного вкуса и запаха лекарственного вещества, улучшение внешнего вида таблеток. Иногда в состав оболочек добавляют вещества, защищающие таблетку от воздействия желудочного сока.



Создание дражированных оболочек осуществляется в дражировочных котлах или обдукторах, которые могут иметь шарообразную, эллипсоидную или цилиндрическую форму с двумя усеченными конусами по бокам. Ранее наиболее распространенной была эллипсоидная форма, преимущества которой по сравнению с шарообразной заключаются в возможности большей загрузки таблетками и создании большого давления на них. Кроме того, в котлах такого типа создаются оптимальные вращательные движения дражированных таблеток, ускоряющие и улучшающие условия нанесения оболочки.



Дражировочный котел



Форма котла, степень его загрузки, скорость вращения, наклон котла к горизонтали, а также площадь поверхности дражированных таблеток значительно влияют на качество покрытия. Оптимальная скорость вращения котла эллипсоидной формы – 18...25 об/мин, угол наклона котла к горизонтали – 30...45°, оптимальная загрузка – 25...30% от объема котла. В производстве таблеток нашли применение как отдельные дражировочные котлы, так и автоматические линии фирмы «Штейнберг» (Германия), имеющие от 2 до 6 котлов.

В настоящее время для покрытия таблеток оболочкой широко используются автоматические установки с котлом цилиндрической формы с двумя усеченными конусами по бокам фирмы «Пьетро Пеллегрини» (Италия), типа GS фирмы «ИМА», Акселакота, XLCota фирмы «Манести», BFC фирмы «Боле», GC Smart фирмы «Глатт». К внутренней поверхности котла приварены лопасти, которые повышают интенсивность перемешивания таблеток. С одного торца котла расположено закрывающееся прозрачной крышкой отверстие для заполнения таблетками, наблюдения за технологическим процессом и введения выдвижного кронштейна с форсунками для нанесения покрывающей суспензии. Котел встроен в звуконепроницаемую камеру. Подвод подогретого, прошедшего через систему фильтров, воздуха для сушки таблеток, и отвод паровоздушной смеси из установок фирм «Пьетро Пеллегрини» и «ИМА» осуществляется с противоположной загрузочному отверстию стороны котла. Отработанный воздух отводится через устройство в виде полого цилиндра с перфорированными лопастями (установка GS), которые во время процесса покрытия находятся в слое таблеток (рис. 4.21). Подвод и отвод воздуха в установках фирм «Манести», «Боле» и «Глатт» осуществляется через перфорацию в цилиндрической части котла и систему трубопроводов.

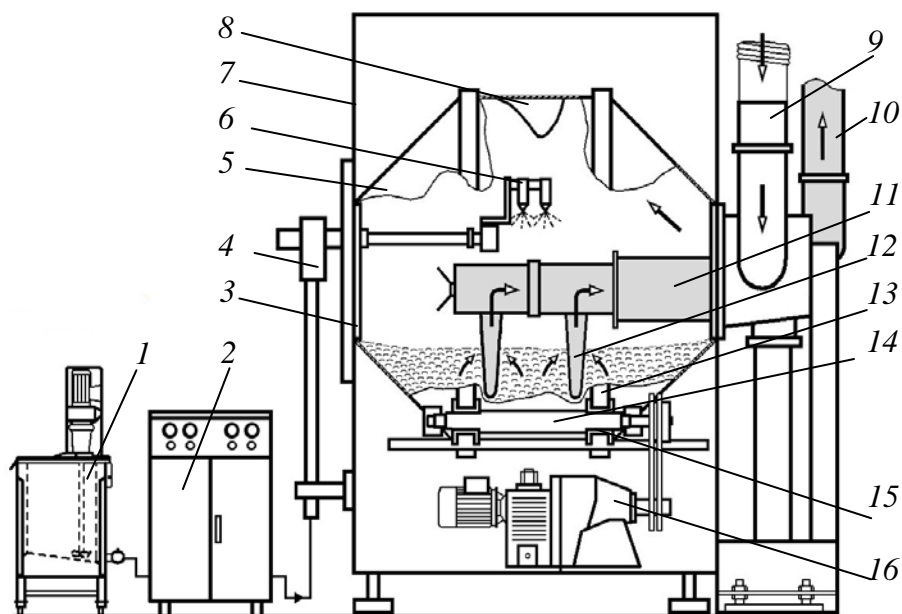


Рис. 4.21. Схема установки типа GS для покрытия таблеток оболочкой:

1 – сборник с суспемзией для покрытия; 2 – дозирующий насос; 3 – загрузочный люк; 4 – штатив; 5 – котел; 6 – форсунки; 7 – корпус установки; 8 – перемешивающая лопасть; 9 – трубопровод приточного воздуха; 10 – трубопровод отводимого воздуха; 11 – устройство отвода воздуха; 12 – лопасть для обеспыливания таблеток и отвода паровоздушной смеси; 13 – направляющая вращения котла; 14 – вал; 15 – передаточные ролики; 16 – привод

Дражированная таблетка состоит из таблетки-ядра, содержащей лекарственное вещество и покрытия, состоящего из комплекса вспомогательных веществ. Таблетка-ядро должна быть механически прочная. Это обусловлено тем, что на таблетку при дражировании действуют четыре фактора:

- *суммарная масса таблеток*, зависящая от величины загрузки котла (с увеличением загрузки и скорости вращения котла возрастает возможность разрушения таблеток);
- *свободное падение таблеток* с верхней точки вращающегося котла на нижнюю (эта сила прямо пропорциональна массе таблеток и высоте, с которой они падают);
- *кинетическая энергия вращающихся таблеток* в котле (таблетка не просто произвольно падает, а создается вращательный момент, сила которого зависит от массы таблетки и скорости вращения котла);
- *расклинивающий эффект жидкостей*, применяемых при дражировании.

Схема получения таблеток с дражированным покрытием



Таблетки, подлежащие дражированию, не должны иметь плоскую форму, во избежания их возможного слипания. Для дражирования рекомендуются два типа таблеток:

1 – со средним овалом поверхности, глубина кривизны составляет около 15% диаметра, высота по центру – 25...30 % диаметра (радиус кривизны $R = 0,75D$);

2 – со стандартной кривизной поверхности (малый овал), глубина кривизны составляет 10 % от диаметра, высота по центру – не менее 25 % от диаметра таблетки (радиус кривизны $R = 1,1D$).

Раньше на отечественных химико-фармацевтических заводах существовала технология покрытия таблеток методом сахарно-мучного дражирования. Но этот метод включал несколько длительных и трудоемких операций с использованием в качестве вспомогательного вещества пшеничной муки. Сахарно-мучное тесто, которое применялось при дражировании, по своей консистенции было не гомогенно и покрытие, получаемое на его основе, не имело ровной однородной поверхности. В процессе хранения таблеток в результате окислительных процессов и ферментативного расщепления белковых веществ в муке

образовывались свободные органические кислоты с выделением газообразных веществ, что вело к ее прогорканию и растрескиванию покрытия.

С 1975 года применяется разработанный проф. Пашневым П.Д. (г. Харьков) **суспензионный метод** дражирования, который обеспечивает стабильность при хранении и хороший товарный вид таблеткам, а также позволяет автоматизировать и механизировать процесс.

Состав суспензии, %:

Сахар	– 58,00
Вода	– 24,85
ПВП	– 0,75
Магния карбонат основной	– 13,40
Аэросил	– 1,00
Тальк	– 1,00
Титана диоксид	– 1,00

Для приготовления суспензии в воде растворяют ПВП и на полученном растворе готовят 70% сахарный сироп, являющийся дисперсионной средой суспензии. После охлаждения до 60 °С в сироп вносят остальные компоненты. В воде молекулы пластификатора ПВП, присоединяясь друг к другу, образуют пространственную сетку. Молекулы сахара, растворенные в воде, оказываются заключенными в ячейки сетки. В процессе сушки покрываемых таблеток вода, находящаяся в отдельных ячейках сетки, удаляется. Оставшийся в ячейках сетки сахар, кристаллизуясь, не имеет возможности соединяться в агломераты. При этом образуется мелкодисперсные кристаллы, обладающие меньшей хрупкостью и большей пластичностью.



Мелкодисперсные кристаллы сахара

Аэросил, применяемый в суспензии, является ее стабилизатором. Механизм стабилизации заключается в том, что на поверхности частичек аэросила имеются силаноловые группы, которые с помощью водородных мостиков с водой образуют гель. Образовавшийся гель препятствует седиментации взвешенных частиц. Магния карбонат основной – наполнитель и вещество, обеспечивающее регулирование влагопоглощения покрытием. Тальк способствует равномерному распределению структурных элементов в оболочке благодаря своим смазывающим и скользящим свойствам. Титана диоксид – пигмент, повышающий укрывистость покрытия.

Стадии суспензионного метода дражирования таблеток:

1. Нанесение на таблетки покрытия из неокрашенной суспензии.
2. Нанесение на таблетки покрытия из окрашенной суспензии или окрашенного сиропа.
3. Глянцевание таблеток.

Технология дражирования заключается в следующем: в дражировочный котел загружают предварительно обеспыленные таблетки-ядра. Включают привод котла и на вращающиеся таблетки подают 2–2,5 % суспензии методом полива или же разбрызгивания с помощью форсунки. Таблеткам дают «раскататься» в течение 4–5 мин. После чего таблетки сушат теплым воздухом (40–45°C) в течение 3–4 мин. Операции подачи суспензии, обкатки и сушки повторяют многократно до получения определенной массы таблеток. Затем на таблетки наносят покрытие из суспензии или сиропа с добавлением красителей.

Последней стадией процесса дражирования является стадия глянцевания, т. е. придания таблеткам блеска, хорошего товарного вида. Ее можно осуществлять двумя способами.

Применяя первый способ, готовят глянцевочную мастику следующего состава: воска пчелиного – 45%, масла вазелинового – 45 %, талька – 10 %. Глянцевочную мастику в количестве 0,05–0,06 % наносят на вращающиеся теплые таблетки и дают свободное вращение таблеткам 30–40 мин. Затем таблетки обсыпают небольшим количеством талька для ускорения получения глянца.

Применяя второй способ, покрытые оболочкой таблетки выгружают из котла и помещают в специальный котел, стенки которого покрыты воском. Включают вращение котла на 1,5–2 ч и таким образом получают глянец.

4.8.2. Пленочные покрытия

Пленочным покрытием называется тонкая (порядка 0,05–0,2 мм) оболочка, образующаяся на таблетке после высыхания нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества. Пленочные покрытия имеют следующие преимущества:

1. Возможность избирательной растворимости таблеток в желудке или кишечнике.
2. Регулирование скорости адсорбции лекарственных веществ.
3. Возможность совмещения в одной лекарственной форме несовместимых лекарственных веществ.
4. Сохранение химических и механических свойств, а также первоначальных геометрических параметров ядер таблеток, их формы, маркировки, фирменных обозначений при нанесении пленочных покрытий.
5. Уменьшение массы объема пленочного покрытия по сравнению с дражированным.
6. Возможность автоматизации процесса покрытия, интенсификации производства и сокращение производственных площадей.

В зависимости *от растворимости* пленочные покрытия разделяют на следующие группы:

- а) растворимые в воде и в желудочном соке;
- б) нерастворимые в воде, но растворимые в желудочном соке;
- в) растворимые в кишечных жидкостях;
- г) нерастворимые ни в воде, ни в физиологических жидкостях.

Покрывтия, растворимые в воде и в желудочном соке. Эти пленкообразователи улучшают внешний вид таблеток, корректируют их вкус и запах, защищают от механических повреждений, но не предохраняют от воздействия влаги воздуха.

Для получения таких покрытий макрогол и ПВП наносят на таблетки в виде 20–30% растворов в 50–90% этиловом или изопропиловом спирте; МЦ, На КМЦ и ОПМЦ – в виде 3–7% водных растворов. К растворам пленкообразователей добавляют пластификаторы и пигменты.

В последнее время для получения покрытий все чаще применяются оптимизированные готовые системы, выпускаемые в виде порошка. Перед нанесением на таблетки порошок достаточно только диспергировать в воде, что со-

крашает время приготовления суспензии, не требует использования органических растворителей и снижает риск контаминации. Системы стандартизированы, что гарантирует получение качественного стандартного покрытия на таблетках. К числу таких относятся системы «Опадрай» фирмы «Колоркон» (Англия), «Адвантия Прайм» фирмы «АйЭсПи» (США), состоящие из гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), пластификаторов (макрогола 400, полисорбата 80), титана диоксида и других пигментов, талька. Система «Сепифилм 752» фирмы «Сеппик» (Франция) представляет собой смесь 35 % ГПМЦ, 10 % полиоксил-40-стеарата (макрогол стеарата), 20 % титана диоксида и 35 % МКЦ. По сравнению с другими водорастворимыми эфирами целлюлозы из ГПМЦ образуется более равномерная эластичная глянцевая пленка. Полиоксил-40-стеарат входит в состав в качестве пластификатора и для уменьшения паропроницаемости пленочного покрытия. МКЦ способствует хорошей адгезии между пленочным покрытием и ядром таблетки.

К водным или органическим пленочным составам на основе производных целлюлозы может добавляться Плаздон S-630 в количестве 5-50 % сухих веществ покрытия для улучшения пластичности пленки, увеличения стабильности цвета и адгезии оболочки к гидрофобной поверхности таблетки. Плаздон S-630, растворенный в органическом растворителе, может быть использован как подложка перед нанесением водного покрытия на чувствительное к влаге ядро.

Покрывтия, нерастворимые в воде, но растворимые в желудочном соке. Такие покрытия предохраняют таблетки от воздействия влаги воздуха, так как не растворяются в воде. Покрывтия, растворимые в желудочном соке в течение 10–30 мин, получают из полимеров, имеющих в молекуле заместители основного характера, главным образом аминогруппы, например, из бензиламино- и диэтиламинобензилцеллюлозы, *n*-аминобензоатов сахарозы, глюкозы, фруктозы, маннита, винилпиридина, зеина и желатина.

Широко используются также лаковые покрытия на основе сополимеров алифатических эфиров акриловой и метакриловой кислот под названием «Ойдрагит» (Eudragit) фирмы «Рём Фарма» (Германия), среди которых в желудке растворяется «Ойдрагит» марки Е (сополимер диметиламиноэтилметакрилата катионного характера и нейтральных эфиров метакриловой кислоты). Пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в этаноле, изопропанолем, ацетоне или метилхлориде. Покрывтия могут быть бесцветные и цветные. В

состав бесцветного покрытия входит тальк или стеарат магния, которые при нанесении оболочки снижают липкость высыхающей лаковой пленки и способствуют образованию гладкой поверхности. При приготовлении цветной суспензии в растворитель вносят титана диоксид или другие пигменты (3 % от массы суспензии), тальк или стеарат магния (4 %) и перемешивают. Далее добавляют макрогол (0,5 %), растворенный в воде в соотношении 1 : 2, перемешивают и вводят в 4–8 % раствор «Ойдрагита Е» с последующей гомогенизацией. В цветной суспензии стеарат магния замедляет ее осаждение. Титана диоксид обеспечивает непрозрачность оболочки. Различными соотношениями титана диоксида и других пигментов достигаются разнообразные оттенки покрытия. Макроголы с молекулярной массой от 600 до 20000 используются в качестве полирующих веществ.

Покрывтия, растворимые в кишечных жидкостях. Кишечнорастворимые покрытия защищают лекарственное вещество, содержащееся в таблетке от действия кислой реакции желудочного сока, предохраняют слизистую желудка от раздражающего действия некоторых лекарств, обеспечивают растворимость таблетки в заданном отделе кишечника. Кишечнорастворимые покрытия обладают также более выраженным, чем у вышеперечисленных групп покрытий влагозащитным эффектом.

Процесс растворения энтеросолюбильных оболочек в организме обусловлен воздействием на них комплекса ферментов и различных солюбилизующих веществ, содержащихся в кишечном соке.

Для получения кишечнорастворимых покрытий в качестве пленкообразователей используются высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов с большим числом карбоксильных групп. Они диссоциируют в нейтральной или щелочной среде с образованием растворимых солей. Применяются природные вещества: шеллак, карнаубский воск, казеин, кератин, парафин, церезин, спермацет, цетиловый спирт; а также синтетические продукты: стеариновая кислота в сочетании с жирами и желчными кислотами, бутилстеарат, фталаты декстрина, гидроксипропилметилцеллюлозы, АФЦ, моносукцината ацетилцеллюлозы, метилфталилцеллюлозы, сополимеры анионного характера метакриловой кислоты и метилметакрилата («Ойдрагит L» и «Ойдрагит S»). Пленки «Ойдрагит L» растворимы в кишечном соке при pH от 6 и выше, «Ойдрагит S» – при pH выше 7. Перечисленные пленкообразователи наносят на

таблетки в виде растворов в этиловом, изопропиловом спирте, ацетоне, метилхлориде или в смесях указанных растворителей. «Колликоэт МАЕ 30 DP» фирмы «БАСФ» (Германия) и «Ойдрагит L30D», представляющие собой 30 % водную дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата с добавлением в качестве эмульгаторов 0,7 % натрия лаурилсульфата и 2,3 % твина-80, перед нанесением разбавляют водой. Для получения окрашенных оболочек в растворы добавляют пигменты и красители. С целью улучшения эластичности пленки вводят пластификаторы в количестве 10 % от содержания сухого пленкообразователя.

На основе акриловых сополимеров выпускаются готовые системы кишечнорастворимых покрытий «Адвантия Пэфомэнс». Основной композиции «Экрил-Изи» (Acryl-Eze) фирмы «Колоркон» является «Ойдрагит L100-55» («Ойдрагит L30D», высушенный в распылительной сушилке). «Экрил-Изи» содержит также тальк, титана диоксид и пластификатор триэтилцитрат. Готовая система «Шюретерик» (Sureteric) фирмы «Колоркон» состоит из поливинилацетата фталата (ПВАФ), макрогола, натрия альгината, кремния диоксида коллоидного, натрия гидрокарбоната, стеариновой кислоты, талька, титана диоксида и триэтилцитрата. Перед применением системы диспергируются в воде с добавлением антивспенивателя: 30 % симетиконовой эмульсии.

Кишечнорастворимые покрытия выдерживают (2-4 часа и более) воздействия желудочного сока, что позволяет таким таблеткам в неизменном виде пройти через желудок; в кишечном же соке они распадаются в течение 1 часа, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества в кишечнике.

Покрывтия, нерастворимые ни в воде, ни в физиологических жидкостях. Основное назначение покрытий данного типа – защита таблетки от механического повреждения и от воздействия атмосферной влаги, устранение неприятного запаха и вкуса лекарственного вещества, пролонгирование его действия. К ним относят ЭЦ, монолаурат полиэтилен сорбита, поверхностно-активные вещества, сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с низким содержанием четвертичных аммониевых групп Ойдрагит RL, Ойдрагит RS, нейтральный по характеру сополимер этилакрилата и метилметакрилата Ойдрагит NE и др. Механизм высвобождения лекарственного вещества из таблеток с нерастворимыми оболочками заключается в следующем. После поступления таблетки в желудочно-кишечный тракт пищеварительные соки

проникают в нее сквозь микропоры оболочки и вызывают или растворение содержимого таблетки, или ее набухание. В первом случае растворенные вещества диффундируют через пленку в обратном направлении – в сторону желудочно-кишечного тракта под влиянием разности концентраций, во втором – происходит разрыв оболочки за счет увеличения объема таблетки, после чего лекарственное вещество высвобождается обычным образом.

Аммониевые группы Ойдрагитов RL и RS обеспечивают проницаемость лаковых веществ. Пленки из «Ойдрагита RL» обладают легкой проницаемостью, а из «Ойдрагита RS» – трудно проницаемы. Пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в этиловом, изопропиловом спирте, ацетоне, метилхлориде. Выпускаемые Ойдрагиты RL30D, RS30D, NE30D, представляющие собой 30 % водную дисперсию, перед нанесением можно разбавлять водой. «Ойдрагит NE30D» помимо проницаемости способен также набухать в пищеварительных соках.

Для получения нерастворимых оболочек используются готовые системы пленочных покрытий: «Шюрелиз» фирмы «Колоркон» и «Адвантия Прайм» на основе ЭЦ. Скорость высвобождения лекарственного вещества из таблетки зависит от толщины пленки.

Для придания блеска на таблетки, покрытые пленочной оболочкой, может наноситься готовая система Опаглос 600 фирмы «Колоркон», представляющая собой раствор в этиловом спирте воска пальмового и гуммилака (переработанной смолы фикусов).

Способы нанесения пленочных покрытий. Существуют два основных способа нанесения пленочных покрытий на таблетки:

1. Наслаивание в дражировочном котле.
2. Получение покрытия во взвешенном слое.

Наиболее широко применяется ***способ нанесения пленочных покрытий в дражировочном котле***. Этот способ недорог, применим для растворов практически любой вязкости, обладает высокой производительностью. Для нанесения покрытия двояковыпуклые таблетки помещают в дражировочный котел, который в период работы вращается со скоростью 20–25 об/мин. Перед началом процесса покрытия с поверхности таблеток сильной воздушной струей удаляется пыль. Покрывающий раствор вводят в котел путем периодического

разбрызгивания с помощью установленных у отверстия котла форсунок. Для сушки оболочек таблетки обдувают в котле воздушной струей. *Видео*

Пленочное покрытие незначительно увеличивает вес таблеток. Благодаря применению летучих органических растворителей исключается длительная стадия сушки оболочек. Продолжительность процесса нанесения пленочного покрытия составляет 2–4 ч. Пленочные покрытия можно наносить не только на таблетки, но и на гранулы или на частицы порошкообразного материала.

Основным недостатком нанесения пленочных покрытий на основе органических растворителей в промышленных масштабах является возможное увеличение концентрации паров зачастую ядовитых и огнеопасных растворителей в помещениях цехов, что требует принятия соответствующих мер противопожарной безопасности, установки мощной приточно-вытяжной вентиляции и защиты органов дыхания находящихся в этих помещениях работников.

В производстве для нанесения пленочных покрытий на основе органических растворителей применяют автоматические установки с котлами типа GS фирмы «ИМА», Акселакота фирмы «Манести», BFC фирмы «Боле», GC Smart фирмы «Глатт». В таких установках пары растворителей улавливаются и регенерируются. Оборудование работает следующим образом. Во вращающийся котел загружаются подлежащие покрытию таблетки. Система изолируется. В блоке, имеющем два аппарата с мешалкой, готовится покрывающий раствор. Система трубопроводов установки заполняется азотом. На пульте управления задаются параметры ведения процесса – температура осушающего воздуха, время распыления раствора; на дозирующем насосе задается расход раствора. Азот вентилятором подается в калорифер, где нагревается до заданной температуры, затем, входя в котел, омывает перемешиваемые таблетки, на которые с помощью распылителя наносится покрывающий раствор. Азот с парами растворителя поступает в конденсатор, где растворитель конденсируется и собирается в сборнике. При необходимости к конденсатору подключается водоохлаждающая установка. Осушенный азот вновь поступает на вентилятор. Этот цикл повторяется многократно до полного покрытия таблеток. По окончании покрытия из системы с помощью вакуума удаляется азот с парами растворителя. Покрытые таблетки выгружаются из вращающегося котла через присоединяемые разгрузочные устройства.

Для *нанесения покрытия в псевдооживленном слое* используется установка, конструкция которой почти не отличается от установки, применяемой для получения гранулята. Форсунки для разбрызгивания покрывающего раствора устанавливаются в верхней или нижней части рабочей камеры аппарата. Определенное количество таблеток помещают в рабочую камеру, включают вентилятор, и под действием образующегося воздушного потока масса таблеток переводится в псевдооживленное состояние. Непосредственно после этого с определенной скоростью в камеру подается покрывающий раствор или суспензия. Скорость поступления раствора определяется его вязкостью и скоростью воздуха, скорость движения воздуха в аппарате – размером камеры и количеством находящихся в ней таблеток. Продолжительность процесса нанесения покрытия зависит от необходимой толщины оболочки и колеблется от 15 до 45 мин. После прекращения пульверизации раствора скорость движения воздуха слегка увеличивают, при этом образование пленочной оболочки происходит наиболее эффективно, процесс сушки покрытия значительно сокращается по сравнению с предыдущим способом.

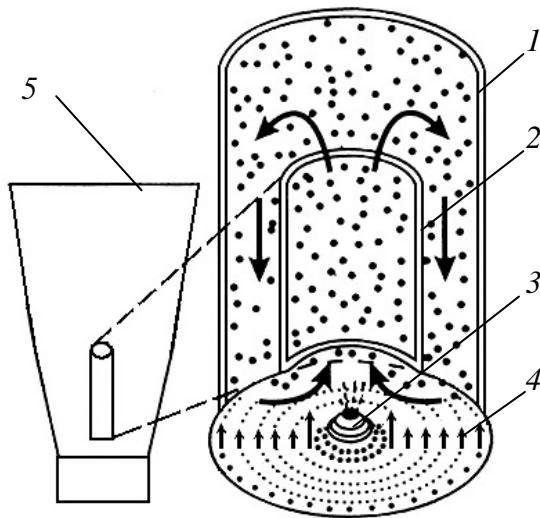


Рис. 4.22. Схема продуктового резервуара установки типа Вурстер:

1 – продуктовый резервуар; 2 – цилиндрическое отделение; 3 – форсунка; 4 – перфорированная пластина; 5 – расширенная часть резервуара

Более равномерное покрытие на таблетках получают в аппаратах псевдооживленного слоя с расположением форсунок возле днища продуктового резервуара. При этом используются установки с резервуаром конструкции Вурстера различных фирм («Глатт», «Аэроматик-Филдер», «Ниро») или установка «Кугелькоатер» с устройством «турбоджет» фирмы «Хюттлин». Установка типа Вурстер отличается от другого оборудования псевдооживленного слоя наличием цилиндрического отделения, расположенного в продуктивном резервуаре и конструкцией пластины с отверстиями для распределения воздуха

(рис. 4.22). Пластина сконструирована таким образом, что позволяет большей

части псевдоожижающего воздуха проходить с высокой скоростью вокруг форсунки и через отделение, поднимая таблетки, на которые наносится оболочка. Как только таблетки выходят из отделения, они попадают в расширенную часть продуктового резервуара, где скорость воздуха ниже скорости захвата, и таблетки падают вокруг отделения. Здесь таблетки продуваются пониженным потоком воздуха, который проходит через маленькие отверстия на периферии перфорированной пластины. При этом на таблетках высыхает слой покрытия. Далее таблетки перемещаются горизонтально через промежуток между пластиной и цилиндрическим отделением посредством всасывания, получаемого разностью скоростей воздуха: высокой вокруг форсунки и низкой вокруг отделения. Поскольку направление распыления суспензии для покрытия параллельно движению таблеток, достигается равномерное нанесение оболочки. Так как высотой цилиндрического отделения или расстоянием между отделением и пластиной задается скорость, с которой таблетки входят в зону распыления, то это расстояние – важный параметр, который подбирается для каждого объема серии. То есть при определенном объеме загрузки и потоке псевдоожижающего воздуха, высота отделения должна быть такой, чтобы обеспечивалось необходимое движение таблеток. При масштабировании процесса количество отделений в продуктивном контейнере увеличивается с увеличением объема загрузки. Диаметр отделений сохраняется прежним, чтобы поддержать такое же движение таблеток и условия процесса, которые были отработаны на стадии исследований при использовании одного отделения. Поток псевдоожижающего воздуха увеличивается, так как увеличивается количество зон распыления, и необходимо создать организованное движение таблеток во всех отделениях.

Таблетки могут покрываться оболочкой также **погружением** поочередно, то одной, то другой стороной в раствор пленкообразующего вещества. При этом таблетки фиксируются с помощью вакуума на металлическом перфорированном листе специальной машины фирмы «Артур Колтон». Такой способ достаточно сложен и пригоден лишь для нанесения на таблетки вязких, но не слишком клейких растворов. В настоящее время в связи с недостаточно высокой производительностью он применяется редко.

4.8.3. Прессованные покрытия

Прессованные (напрессованные) оболочки – это «сухие» покрытия, наносимые на таблетки путем прессования на специальных машинах.

Нанесение оболочек прессованием осуществляют с помощью таблеточных машин типа «Драйкота» английской фирмы «Манести» или РТМ-24 Д (МЗТО). Машина представляет собой сдвоенный агрегат, состоящий из двух роторов (рис. 4.23).

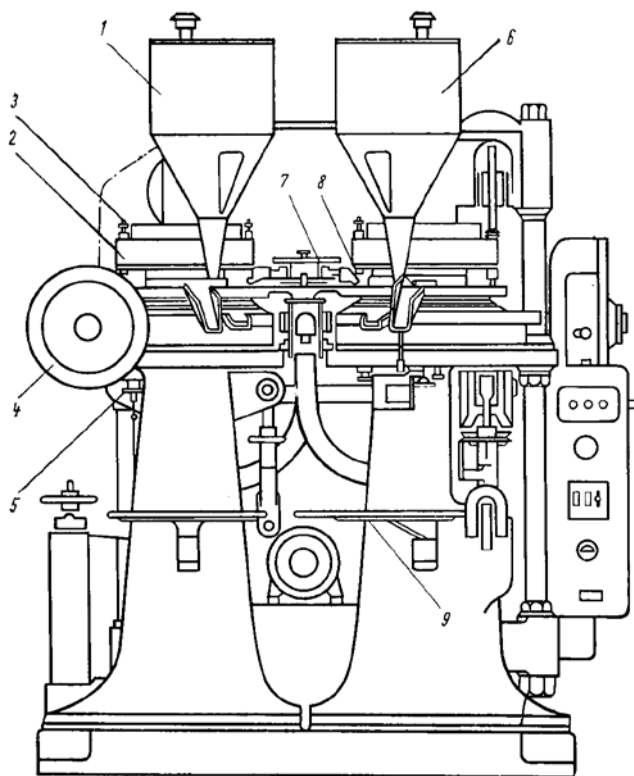


Рис. 4.23. Таблеточная машина «Драйкота»:

1 – бункер с гранулятом; 2 – ротор; 3 – пуансон; 4 – ролик; 5 – регулировочный винт; 6 – бункер с массой для оболочки; 7,8 – передатчики; 9 – емкость для готовых таблеток

На первом роторе обычным способом прессуются таблетки-ядра двояковыпуклой формы, которые с помощью специального транспортирующего устройства передаются на второй ротор, где происходит нанесение покрытия. Схема нанесения покрытия прессованием выглядит следующим образом. Сначала происходит заполнение гнезда матрицы порцией гранулята, необходимого для образования нижней части (половины) покрытия, затем на гранулят по специальным направляющим с первого ротора подается таблетка-ядро, на которую наносится покрытие. После фиксации таблетки точно по центру гнезда матрицы нижний пуансон несколько опускается, после чего происходит опускание верхнего

пуансона, который слегка впрессовывает таблетку-ядро в находящуюся под ней порцию гранулята, или создает над таблеткой пространство для заполнения второй порции гранулята. После подачи этой порции происходит окончательное формирование покрытия путем прессования, осуществляемого одновременно верхним и нижним пуансоном. На заключительной стадии осуществляется выталкивание таблетки, покрытой оболочкой.

Производительность машины 10500 табл./час.

Нанесение прессованных оболочек на таблетки не получило распространения, так как этот метод имеет существенные недостатки: значительный расход материала для покрытия, увеличение массы и размера таблеток, неравномерность оболочки по толщине, нарушение центровки ядра, значительная пористость покрытий, приводящая к увеличению объема в результате набухания таблеток-ядер при поглощении ими влаги из воздуха, проникающего сквозь поры оболочки. При этом происходит образование трещин в прессованной оболочке или даже ее отслаивание.

Однако главным достоинством данного метода покрытия является исключение в технологии растворителей. В связи с этим прессованные покрытия рациональны для таблеток гигроскопичных и чувствительных к воздействию влаги веществ (антибиотики).

С целью пролонгации эффекта действующего вещества его можно вводить в состав, как ядра, так и покрытия. Покрытие быстро распадается в желудке (начальная доза), а ядро (таблетка) постепенно распадается, поддерживая определенную постоянную концентрацию вещества в организме. Этот метод позволяет преодолеть несовместимость находящихся в одной таблетке различных веществ, вводя их в состав оболочки и ядра.

4.9. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК

Одним из основных условий промышленного производства таблеток является соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативной документации.

Согласно требованиям ГФУ контроль качества готовых таблеток проводят по следующим показателям: *описание (органолептические свойства); идентификация; средняя масса таблетки и однородность дозированных единиц или однородность массы и однородность содержания действующего вещества; истираемость; стойкость к раздавливанию; распадаемость; растворение; определение количества талька, аэросила; потеря в массе при высушивании или содержание воды; сопутствующие примеси; остаточные количества органических растворителей (при их использовании в технологии); микробиологическая чистота; количественное определение действующих веществ.*

Некоторые дополнительные требования к качеству таблеток изложены в отдельной НД.

Описание. Определение качества таблеток начинается с оценки их внешнего вида (органолептических свойств), на которые влияют следующие факторы: условия прессования; адгезионные и когезионные свойства таблетлируемой массы, ее влажность; гранулометрический состав; поверхность и точность пресс-инструмента; способ покрытия и др.

Просматривают 20 таблеток, определяя их форму, геометрический вид поверхности, а также цвет, наличие разделительной риски, знаков или надписей, и делают заключение о дефектах поверхности или их отсутствии. Определяют с помощью штангенциркуля или автоматического прибора с представлением результатов на цифровом дисплее линейные размеры таблетки (диаметр, высоту), отношение толщины к диаметру и тип таблетки согласно ОСТ 64-072–89.

Таблетки должны иметь круглую или иную форму с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями, поверхность должна быть гладкой и однородной, цвет – равномерным, если в НД нет других указаний.

При этом на таблетках не должно быть следующих дефектов размера, цвета, покрытия, шрифта надписи, разделительной риски: выступы (поверхность в выступах, прилипших частицах порошка); углубление (лунки, выкрошенные части таблеток); грязь, пыль или металлические включения на таблетках; мраморность (неравномерный цвет, пятнистость, 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 по поверхности таблеток; дефект покрытия (поверхность покрытия неравномерна, различной толщины, смещена по отношению к ядру).

Средняя масса таблетки (ГФУ, п. 2.9.5). 20 таблеток взвешивают каждую отдельно с точностью до 0,001 г и рассчитывают среднюю массу. Отклонение средней массы таблетки от массы, указанной в разделе «Состав» НД, не должно превышать ($\pm 5\%$), если нет других указаний в НД.

Однородность массы (ГФУ, п. 2.9.5). Данный показатель качества применяется для таблеток без оболочки и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Определяют среднюю массу таблетки, и препарат выдерживает испытание, если масса не более двух таблеток отклоняется от средней массы на величину, которая превышает следующее значение:

- для таблеток массой 80 мг и менее – $\pm 10\%$;

- массой более 80 мг, но менее 250 мг – $\pm 7,5\%$;
- массой 250 мг и более – $\pm 5\%$ от средней массы таблеток.

При этом масса ни одной таблетки не может отклоняться от средней массы на величину, превышающую в два раза значение, указанное выше.

Испытание на однородность массы не требуется, если для всех действующих веществ таблеток проводится испытание на однородность содержания.

При разработке лекарственного препарата в виде таблеток с рисками в ГФУ рекомендуется определять возможность нанесения риса по однородности массы разделенных частей таблеток для гарантии получения пациентом назначенной дозы.

Однородность дозированных единиц (ОДЕ) (ГФУ, п. 2.9.40). ОДЕ означает степень однородности распределения действующих веществ среди дозированных единиц. Для обеспечения ОДЕ содержание действующего вещества в каждой таблетке в серии должно находиться в узких пределах от номинального содержания, указанного в разделе «Состав» НД. Таблетки должны выдерживать испытание на ОДЕ или, в обоснованных и разрешенных случаях испытание на однородность содержания и/или однородность массы действующего вещества в таблетках. Данное испытание *не проводится* для таблеток с растительными лекарственными средствами, поливитаминных препаратов, а также содержащих микроэлементы.

ОДЕ определяют одним из двух методов: методом прямого определения однородности содержания или расчетно-весовым методом. Проведение испытания и критерии выполнения требований ОДЕ подробно описаны в ГФУ.

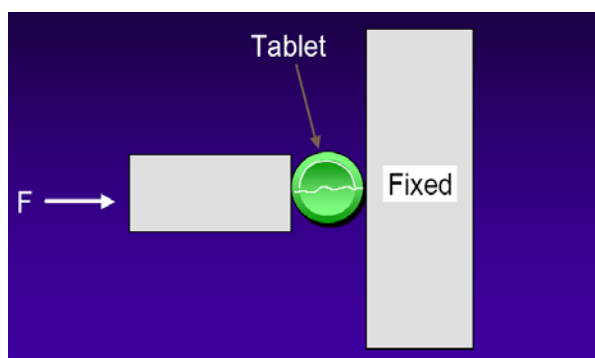
Однородность содержания действующего вещества (ГФУ, п. 2.9.6). Данное испытание проводится для таблеток с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от массы таблетки, а также таблеток, покрытых дражированной или напрессованной оболочкой, независимо от содержания в них действующих веществ. Испытание означает, что содержание лекарственного вещества в каждой таблетке должно быть в определенных пределах от среднего содержания. Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, то показатель определяется только для веществ, содержание которых отвечает вышеуказанным условиям. Этот

показатель *не определяется* для поливитаминных лекарственных средств и для таблеток, содержащих микроэлементы.

Испытание основано на количественном определении содержания лекарственного вещества в каждой из 10 таблеток, отобранных по статистически обоснованной схеме. Содержание действующего вещества в каждой таблетке должно быть в пределах 85–115 % от среднего содержания. Лекарственный препарат не выдерживает испытание, если содержание в более чем одной таблетке выходит за вышеуказанные пределы, или если содержание хотя бы в одной таблетке выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания. Если содержание в одной таблетке выходит за пределы 85–115 %, но находится в пределах 75–125 %, определяют содержание в каждой из 20 дополнительно отобранных таблеток. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в одной из проанализированных 30 таблеток выходит за пределы 85–115 % и ни в одной таблетке не выходит за пределы 75–125 % от среднего содержания.

Определение механической прочности таблеток. Объективную оценку механических свойств таблеток можно получить, проводя определение их прочности двумя способами на приборах, одни из которых позволяют определить стойкость к раздавливанию, другие – истираемость. Проведение обоих тестов обязательно, в связи с тем, что таблетированные препараты, удовлетворяя требованиям стойкости к раздавливанию, могут иметь легко истираемые края и по этой причине оказаться недоброкачественными.

Стойкость к раздавливанию. Стойкость таблеток к раздавливанию (прочность на излом) можно определять на специальных приборах типа ТВН фирмы «Эрвека», «Фарма-тест» (Германия) и др. путем измерения силы, необходимой для разрушения таблеток. Такие приборы имеют два расположенные один напротив другого зажимы, один из которых может перемещаться в направлении ко второму. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превышать по размеру зону контакта с ребром таблетки. Приборы калибруют с точностью до 1 Н.



Определение проводят для 10 таблеток. Таблетку помещают между зажимами, к ним ребром, учитывая ее форму, разделительную риску и надпись. Для всех определений таблетка должна быть одинаково ориентирована по отношению к направлению прилагаемой силы. Показывают среднее, минимальное и максимальное значение измеренной силы в ньютонах.

Например, при проведении испытания на приборе ТВН 225 фирмы «Эрвека» (Германия) (рис. 4.24, а) таблетку в горизонтальном положении помещают в держатель прибора. При нажатии кнопки начала теста сжимающий поршень движется в сторону таблетки и оказывает давление на таблетку до ее разрушения. Нагрузка, вызвавшая разрушение таблетки, выводится на электронный дисплей. Результаты измерений со статистической обработкой могут быть распечатаны на принтере.

Обычно в зависимости от диаметра таблетки должны иметь стойкость к раздавливанию не ниже следующих значений: при диаметре 6 мм – 10 Н; 7 мм – 20 Н; 8 мм – 25 Н; 9 и 10 мм – 30 Н; 11 мм – 40 Н; 12 и 13 мм – 50 Н. Жевательные таблетки изготавливают так, чтобы обеспечить легкое разрушение при разжевывании. Поэтому при их описании в нормативной документации показывают верхний предел стойкости к раздавливанию.

Таблетки, покрытые оболочкой, не испытывают на стойкость к раздавливанию.

Показатель прочности (K) таблеток, МПа, рассчитывается по формуле 4.13:

$$K = \frac{P}{d \times h}, \quad (4.13)$$

где P – разрушающая нагрузка, Н;

d – диаметр таблетки по центру, мм;

h – высота таблетки по центру, мм.

Показатель прочности должен быть 0,45-1,2 МПа.

Истираемость (ГФУ, п. 2.9.7). Механическая прочность характеризуется также степенью истираемости таблеток. Истираемость наблюдается при упаковке, фасовке и транспортировке, будучи особенно сильной на фасовочных машинах. Признаком истираемости является образование порошкообразной пыли на таблетках и упаковке. Истираемость определяют на приборе барабанного типа – фриабиляторе (рис. 4.24, б).

Приборы для определения истираемости таблеток состоят из барабана с внутренним диаметром (287 ± 4) мм и глубиной (38 ± 2) мм, изготовленного из прозрачного синтетического полимера, со съемной крышкой, механизма и электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью (25 ± 1) об/мин. Внутри барабана между его центром и внешней стенкой расположена изогнутая лопасть. Для проведения испытания берут 10 таблеток (при массе таблетки более 0,65 г) или такое количество таблеток, чтобы их общая масса была около 6,5 г (при массе таблетки 0,65 г или менее). Таблетки обеспыливают и взвешивают с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, закрывают крышкой и включают прибор на 4 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. При вращении барабана таблетки приводятся в движение с помощью лопасти, падают, переворачиваясь или скользя, на стенку барабана или одна на другую. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и, если на них нет сколов и трещин, определяют их массу с точностью до 0,001 г.

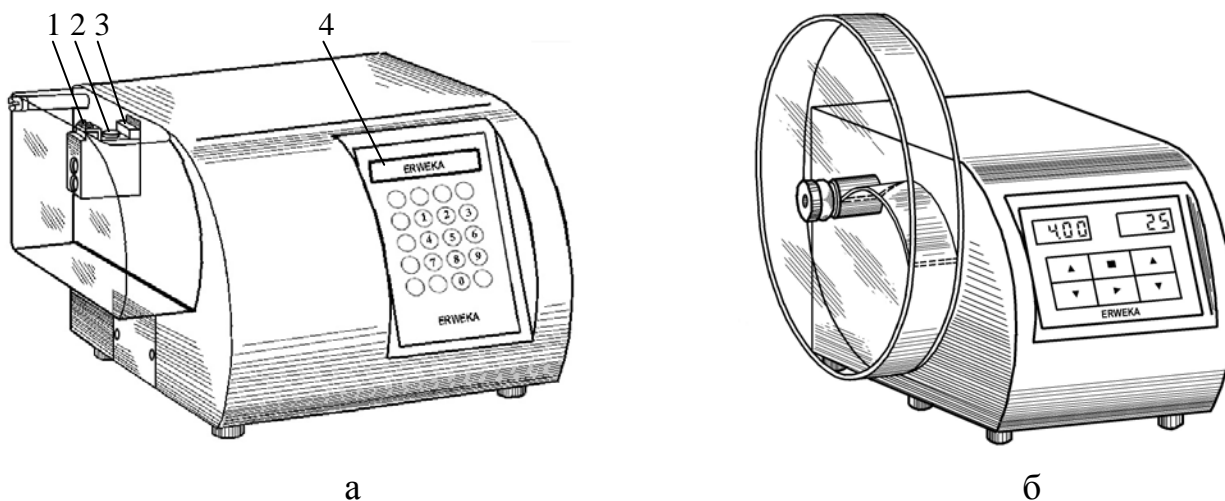


Рис. 4.24. Приборы фирмы «Эрвека» (Германия):

а – прибор модели ТВН 225 для определения стойкости таблеток к раздавливанию: 1 – держатель прибора; 2 – таблетка; 3 – сжимающий поршень; 4 – электронный дисплей; б – прибор серии ТА для определения истираемости таблеток

Истираемость таблеток (И) в процентах вычисляют по формуле 4.14:

$$И = \frac{P_{\text{нач.}} - P_{\text{кон.}}}{P_{\text{нач.}}} \times 100, \quad (4.14)$$

где $P_{\text{нач.}}$, $P_{\text{кон.}}$ – суммарная масса таблеток до и после истирания, соответственно, г.

Потеря в массе испытуемых таблеток должна быть **не более 1 %** от суммарной массы испытуемых таблеток. Обычно определение проводят один раз. Если полученные результаты вызывают сомнение или потери в массе превышают 1 %, испытание повторяют еще дважды и определяют среднее значение из трех измерений, которое должно быть не более 1 %.

Таблетки с диаметром 13 мм и больше при испытании могут упираться одна в другую, что затрудняет их свободное падение. Тогда барабан устанавливают таким образом, чтобы его ось была под углом 10 ° к основанию.

Для таблеток, покрытых оболочкой, истираемость не определяется.

Определение распадаемости таблеток (ГФУ, п. 2.9.1). Наиболее правильным способом определения распадаемости таблеток явилось бы наблюдение их поведения в человеческом желудке путем получения рентгенснимков. Однако, при массовом производстве таблеток это затруднительно, вследствие чего во всем мире принят условный метод определения распадаемости таблеток, проводимый вне организма человека, с использованием прибора. Прибор (рис. 4.25) состоит из корзинки с сетчатым дном-подставкой, сосуда с жидкой средой (вода, искусственный желудочный или кишечный сок), в который погружается корзинка, термостатического устройства, и электродвигателя, который через привод, тягу, рычаг и стержень сообщает корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте циклов 29–32 в мин на расстояние (55 ± 2) мм. Корзинка состоит из 2-х прозрачных пластин диаметром (90 ± 2) мм с концентрически расположенными шестью отверстиями. В отверстия пластин вставлены стеклянные трубки длиной $(77,5 \pm 2,5)$ мм и внутренним диаметром $(21,85 \pm 1,25)$ мм. Нижняя пластина снабжена сеткой из нержавеющей стальной проволоки с размером отверстий $(2,00 \pm 0,2)$ мм. Сосуд для жидкости погружения имеет вместимость 1 л, высоту (149 ± 11) мм и внутренний диаметр (106 ± 9) мм.

Перед началом испытания включают электронагреватель (1) и доводят температуру в термостате до $37 \pm 2^\circ\text{C}$. В каждую трубку корзинки помещают по одной таблетке, а затем, если указано в НД, направляющий диск из прозрачной пластмассы диаметром $(20,7 \pm 0,15)$ мм и толщиной $(9,5 \pm 0,15)$ мм (4). В таких дисках просверлены пять отверстий диаметром 2 мм и на боковой поверхности имеются четыре трапециевидные выемки. Корзинку опускают в сосуд с жидкой средой, прикрепляют ее посредством стального стержня к рычагу механического устройства и включают прибор. По окончании определенного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток.

Объем жидкости в сосуде должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение, сетка была на 15 мм ниже поверхности жидкости, а при опускании в крайнее нижнее положение – сетка должна быть на 25 мм выше дна сосуда и верхние открытые концы трубок – над поверхностью жидкости.



Рис. 4.25. Прибор для определения распадаемости таблеток модели DT2 фирмы «Sotax» (Швейцария)

Если длина таблеток более 18 мм, используют прибор с корзинкой, снабженной тремя прозрачными трубками с внутренним диаметром $(33 \pm 0,5)$ мм, в которые помещаются цилиндрические диски диаметром $(31,4 \pm 0,13)$ мм и толщиной $(15,3 \pm 0,15)$ мм. В дисках просверлены семь отверстий диаметром 3,15 мм. Трубки поддерживаются вертикально сверху и снизу двумя пластмассовыми пластинами диаметром 97 мм.

Образцы считают распавшимися, если на сетке:

- а) нет остатка таблеток;
- б) есть остаток, который состоит из мягкой массы без несмачивающегося твердого ядра;
- в) есть только фрагменты оболочки.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если распадаются все шесть таблеток. Если при исследовании таблеток длиной не более 18 мм одна или две таблетки не распались, то испытание повторяют на 12 дополнительных таблетках. В этом случае должны распадаться 16 из 18 испытуемых таблеток.

Нормы распадаемости таблеток:

- а) таблетки без оболочки – не более 15 мин в воде очищенной;
- б) таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке, кроме пленочной – не более 60 мин, покрытые пленочной оболочкой – не более 30 мин в воде. Если не распадается хотя бы одна из шести таблеток, то испытание повторяют на новых таблетках в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной;
- в) таблетки, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение не менее 1 ч в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, а после промывания водой должны распадаться в фосфатном буферном растворе с рН 6,8 в течение не более, чем 1 ч (если нет других указаний в нормативной документации);
- г) таблетки растворимые и диспергируемые – вода с температурой 15–25 °С, 3 мин.

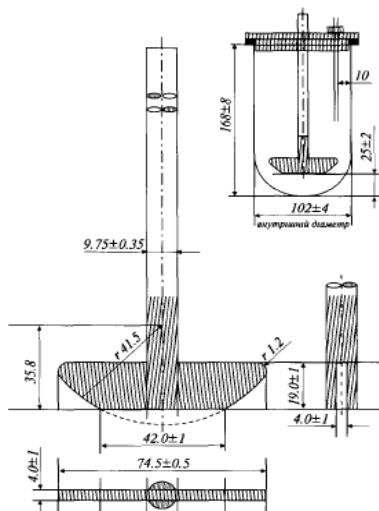
Преимуществом этого метода является стандартизация условий проверки, постоянная амплитуда качаний, удаление частиц распавшейся таблетки, постоянство температуры, регламентация размеров частиц, возможность проверки одновременно 6 и больше таблеток, механизация и автоматизация определения. Момент окончательного распада таблеток можно устанавливать визуально и с помощью устройства, производящего автоматическое прекращение колебания корзинки в момент полного распада таблетки. Одновременно автоматически останавливаются часы и фиксируется время распада.

Распадаемость «шипучих» таблеток исследуют в стакане с 200 мл воды при температуре 15–25 °С. После остановки выделения пузырьков газа таблетка должна раствориться или диспергироваться в воде без агломератов частиц в течение 5 мин. Испытанию подлежат шесть таблеток.

Вагинальные таблетки исследуют на распадаемость с использованием устройства, состоящего из прозрачного цилиндра, внутри которого с помощью трех держателей закреплены два металлических перфорированных диска на расстоянии 30 мм один от другого. Внутренний диаметр цилиндра равен 52 мм, диаметр дисков – 50 мм. Устройство устанавливают на держателях в лабораторный стакан, содержащий воду с температурой 36-37 °С. Пипеткой доводят уровень воды так, чтобы только однородная пленка воды покрывала перфорацию верхнего диска. Испытывают три таблетки. Каждую таблетку отдельно помещают на верхний диск, накрывают цилиндр стеклянной пластинкой, чтобы поддерживать влажность. В течение 30 мин вагинальные таблетки должны распадаться.

Жевательные таблетки испытанию на распадаемость не подлежат.

Растворение (ГФУ, п. 2.9.3). Определение распадаемости таблеток не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы. Более надежным контролирующим методом является тест «Растворение». При этом анализируется количество лекарственного вещества (в интервалах времени), диффундирующего из целых или распавшихся таблеток в растворяющую жидкость.



Для проведения теста возможно использование прибора с корзинкой, с лопастью-мешалкой, с цилиндрами, совершающими возвратно-поступательное движение, или, в специальных случаях, с проточной кюветой. Выбор прибора зависит от физико-химических характеристик таблеток. Наибольшее распространение получили первые два прибора. Проточный прибор обычно целесообразно использовать в том случае, если действующее вещество исследуемого препарата плохо растворяется в воде или водных средах растворения.

Прибор 1 (прибор с корзинкой) оснащен цилиндрическим стеклянным сосудом для среды-растворителя номинальным объемом 1000 мл с полусферическим дном и крышкой, которая замедляет испарение. В крышке имеется центральное отверстие для вала мешалки и другие отверстия для термометра и устройств для отбора проб жидкости. Мешалка прибора состоит из вертикального вала, на конец которого прикреплена цилиндрическая сетчатая корзинка с квадратными отверстиями со стороной 0,36–0,44 мм (рис. 4.26, а). Корзинка размещена так, что ее дно находится на расстоянии (25 ± 2) мм от дна сосуда. Верхняя часть вала мешалки присоединена к приводу, имеющему регулятор скорости. Сосуд помещен в водяную баню, снабженную электронагревателем и контактным термометром, которая поддерживает температуру среды растворения $(37,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$.

В отличие от прибора с корзинкой *прибор 2 (прибор с лопастью)* оснащен сосудом с мешалкой, к валу которой прикреплена лопасть в форме части круга, отрезанного двумя параллельными хордами. Мешалка расположена так, что нижняя часть лопасти находится на высоте (25 ± 2) мм от дна сосуда. На рис. 4.26, б показан прибор фирмы «Эрвека» с несколькими сосудами и лопастями-мешалками для параллельных исследований.

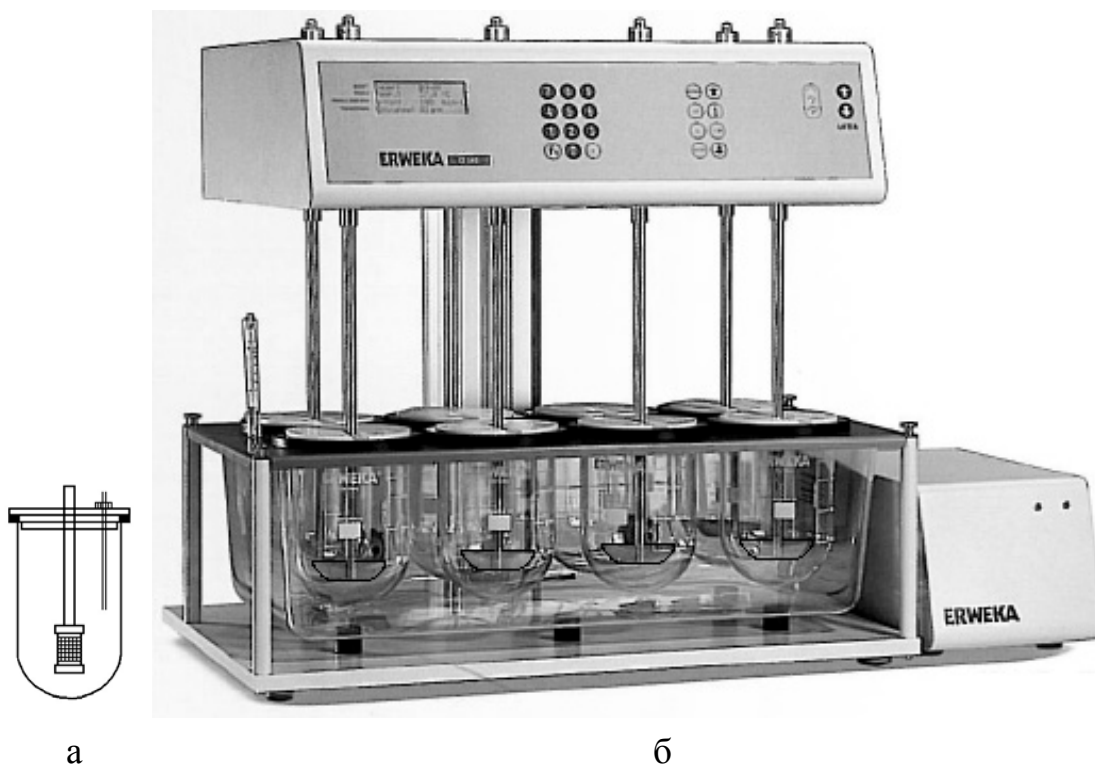


Рис. 4.26. Прибор для проведения теста «Растворение»:

а) сосуд с корзинкой; б) общий вид прибора с лопастями DT 600 фирмы «Эрвека»

Для работы на приборах в водяную баню заливают воду, а также в каждый сосуд 500-1000 мл среды растворения (воды очищенной, 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, фосфатного буферного раствора с pH 6,8-7,5 и др.). Жидкую среду нагревают до $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и удаляют термометр из сосуда. Таблетку помещают на дно сосуда, если используется прибор с лопастью, или в сухую корзинку, опускаемую в сосуд прибора с корзинкой. Затем сразу включают вращение лопасти с частотой 50 об/мин или корзинки с частотой 100 об/мин. Через 45 мин или время, указанное в НД, осуществляют отбор проб из участка посередине между поверхностью жидкости и верхней частью корзинки или лопасти на расстоянии не ближе 10 мм от стенки сосуда. Отобранную жидкость фильтруют и в фильтрате определяют содержание вещества, перешедшего в раствор.

Фирмами «Эрвека» и «Фарма-тест» выпускаются приборы, в которых через определенные интервалы времени автоматически осуществляется отбор проб для анализа. 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.

Прибор 3 (прибор с цилиндрами, совершающими возвратно-поступательное движение) состоит из набора цилиндрических плоскодонных стеклянных сосудов с крышками, стеклянных цилиндров, закрываемых с двух концов ситами, и привода, который обеспечивает возвратно-поступательное движение цилиндров внутри сосудов. В сосуды, частично погружаемые в водяную баню, заливают среду растворения и нагревают ее до температуры $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. В каждый цилиндр помещают по одной таблетке, размещают цилиндры в сосудах и включают прибор. Через определенный интервал времени поднимают цилиндры и отбирают порцию пробы для анализа.

Прибор 4 (проточная кювета) включает резервуар для среды растворения; насос, который прокачивает среду растворения вверх через кювету и проточную вертикальную кювету из прозрачного материала, снабженную фильтрующей системой для предупреждения прохождения частиц, которые не растворились. Кювета размещается в водяной бане для поддержания температуры $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. На коническое дно кюветы, через которое будет поступать среда растворения, по-

мещают один шарик диаметром 5 мм, а затем стеклянные шарики диаметром 1 мм. С помощью специального держателя помещают одну таблетку в кювету на слой шариков или внутри слоя. Закрывают кювету фильтрующей головкой и включают насос для создания непрерывного потока жидкости. Препарат распределяется в среде растворения соответственно своим физико-химическим свойствам. Отбор проб проводят возле выводного отверстия кюветы.

При проведении теста «Растворение» определяется степень растворения (Q) или количество действующего вещества, перешедшего в раствор в течение определенного времени (в процентах от номинального содержания в таблетке). Обычно из каждой таблетки с немодифицированным высвобождением ***за 45 мин в раствор должно перейти 75 % действующего вещества.***

Если проводится испытание по показателю «Растворение», то испытание на распадаемость не требуется.

Степень диспергирования. Данный показатель дополнительно характеризует качество *таблеток диспергируемых*. Две таблетки помещают в колбу, которая содержит 100 мл воды и перемешивают до полного диспергирования (в течение не более 3 мин). Должна образоваться однородная суспензия, которая проходит сквозь сито с номинальным размером отверстий 710 мкм.

Количественное определение содержания лекарственных веществ в таблетках. Берут навеску порошка растертых таблеток (не менее 20 штук), для таблеток, покрытых оболочкой, испытание проводят с определенным числом таблеток, указанном в отдельной НД (обычно не менее пяти). Отклонения в содержании лекарственных веществ должны составлять при дозировке менее 1 мг ($\pm 15\%$); от 1 до 10 мг ($\pm 10\%$); от 10 до 100 мг ($\pm 7,5\%$); более 100 мг ($\pm 5\%$) от содержания, указанного в разделе «Состав», если нет других указаний в НД.

Микробиологическая чистота (ГФУ, п. 5.1.4). К таблеткам предъявляются требования по допустимой обсемененности микроорганизмами непатогенного характера с содержанием не более установленного количества.

4.10. ФАСОВКА, УПАКОВКА И МАРКИРОВКА ТАБЛЕТОК

Таблетки выпускаются в различной упаковке, рассчитанной на отдельных больных или лечебное учреждение. Применение оптимальной упаковки является основным путем предотвращения снижения качества таблетированных пре-

паратов при хранении. Поэтому выбор вида упаковки и упаковочных материалов решается в каждом конкретном случае индивидуально в зависимости от физико-химических свойств веществ, входящих в состав таблеток.

Одним из важнейших требований, предъявляемых к упаковочным материалам, является защита таблеток от воздействия света, атмосферной влаги, кислорода воздуха, микробной обсемененности.

В производстве таблеток используют такие виды упаковок, как стеклянные флаконы, укупоренные навинчиваемыми крышками с контролем первого вскрытия, пластмассовые контейнеры из полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилентерефталата, сополимеров этилена и винилацетата, укупоренные навинчиваемыми или натягиваемыми крышками с контролем первого вскрытия, металлические банки, пеналы, пленочные контурные упаковки, получаемые на основе комбинированных материалов методом термосваривания: *безъячейковая* (стриповая) и *ячейковая* (блистерная).

Контурная ячейковая упаковка получила наибольшее распространение, так как она удобна при приеме лекарственного средства, гигиенична, повышает сохранность таблеток в процессе транспортирования и хранения, имеет привлекательный вид. Такая упаковка состоит из двух основных элементов: пленки, из которой термоформованием получают ячейки, и термосвариваемой или самоприклеивающейся пленки, которой заклеивают ячейки после заполнения их таблетками. В качестве термоформируемой пленки чаще всего применяется жесткий (непластифицированный) или слабопластифицированный ПВХ толщиной 0,2–0,35 мм и более. Пленка ПВХ хорошо формуется и термосклеивается с различными материалами (фольгой, бумагой, картоном), покрытыми термолаковым слоем. Это наиболее распространенный материал, используемый для упаковки негигроскопичных таблеток, драже, капсул. Покрытие пленки из ПВХ поливинилиденхлоридом уменьшает его газо- и паропроницаемость.

Для гигроскопичных лекарственных препаратов рекомендуется использовать полипропилен, но он труднее поддается формованию, кроме того, он более жесткий, чем ПВХ. Полистирол также хорошо формуется, но из-за высокой влагопроницаемости применяется редко.

В качестве пленки, предназначенной для закрывания ячеек, чаще используют алюминиевую фольгу. С внутренней стороны она покрыта клеем или термосклеивающейся пленкой, с наружной – лаком. Алюминиевая фольга непро-

ничаема для паров воды и газов, хорошо предохраняет препараты от проникновения запахов. Упаковка, имеющая в качестве одного из слоев алюминиевую фольгу, отличается меньшей проницаемостью, а состоящая целиком из алюминиевой фольги, обеспечивает высокую герметичность.

Широкое распространение получили линии для блистерной упаковки фирм «Ульманн», «Роберт Бош» (Германия), «ИМА», «Marchesini Group» (Италия) и др., состоящие из автомата упаковки в блистеры, картонного автомата, контрольных весов и автомата групповой упаковки.

Для контурной безъячейковой упаковки применяются в различных сочетаниях алюминиевая фольга, ламинированная бумага.

На все виды упаковки наносят маркировку, содержащую следующие сведения: название страны, название предприятия-изготовителя, его товарный знак и адрес, наименование таблетированного препарата, лекарственная форма, количество таблеток, доза, состав, способ введения, условия хранения, срок годности, номер серии, регистрационный номер и штрих-код.

Контурные упаковки, флаконы, пеналы и контейнеры с таблетками вместе с инструкциями о применении вкладываются в картонные пачки, которые помещаются по несколько десятков штук в картонные коробки или ящики из гофрокартона. Коробку оклеивают лентой полиэтиленовой с липким слоем типа «скотч» с товарным знаком производителя. На коробку наклеивают групповую этикетку из бумаги этикеточной или писчей с указанием выше приведенных сведений маркировки лекарственного препарата и дополнительно количества пачек. Коробки укладываются в контейнер или упаковывают в ящик фанерный или дощатый. Дно и стенки ящика выстилают бумагой оберточной, свободное пространство заполняют лигнином. В ящик вкладывают упаковочный лист.

4.11. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ТАБЛЕТОК

Условия хранения во многом влияют на стабильность лекарственных веществ в таблетках и физико-химические показатели последних (прочность, распадаемость). При хранении в чрезмерно сухом воздухе таблетки теряют влагу, что является одной из основных причин их цементации, и, как следствие этого, почти полной потери способности распадаться. При повышенной влажности

воздуха обычно уменьшается прочность таблеток, время распадаемости при этом может, как увеличиваться, так и уменьшаться.

Отрицательное влияние на качество таблеток также оказывают повышение температуры окружающей среды и действие прямых солнечных лучей. Поэтому таблетки хранят при комнатной температуре в сухом, защищенном от света месте. *видео*

4.12. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТАБЛЕТОК

Разработка ряда технологических приемов и новых вспомогательных веществ значительно расширила возможности таблетирования и открыла пути для совершенствования таблеток как лекарственной формы и создания новых препаратов пролонгированного действия.

Многослойные таблетки. Многослойные (слоистые) таблетки дают возможность сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам в других лекарственных формах, пролонгировать действие лекарственных веществ в определенные промежутки времени и регулировать последовательность их всасывания.

Популярность многослойных таблеток возрастает по мере совершенствования оборудования и накопления опыта в их изготовлении и применении. Для их изготовления применяют циклические таблеточные машины с многократным насыпанием фирм «ИМА/Килиан», «Манести». В этих машинах можно проводить троекратное насыпание, выполняемое с различными гранулятами. Различают двухслойные и трехслойные таблетки.

Устойчивость слоя таблетки к действию желудочного сока можно придать, добавляя к грануляту, образующему слой, кишечнорастворимые полимеры.

С помощью многослойных таблеток типа «рапид ретард» можно добиться пролонгирования действия лекарственного вещества. Вначале окажет действие доза вещества из одного слоя, а затем (предположим, через 3 часа) начнет проявлять действие доза того же лекарственного вещества, помещенная во втором слое таблетки, содержащем пролонгаторы. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то действие их проявится дифференцировано, последовательно, в порядке растворения слоев.

Таблетки с нерастворимым скелетом. Перспективны также таблетки с нерастворимым скелетом, из которого лекарственное вещество постепенно вы-

свобождается вымыванием. Такую таблетку сравнивают с губкой, поры которой заполнены растворимой субстанцией (смесью лекарственного вещества с растворимым наполнителем – сахаром, лактозой, полиэтиленгликолем и т.д.). Таблетки не распадаются в пищеварительном тракте и сохраняют свою геометрическую форму. Материалом для скелета служат некоторые неорганические (сульфат бария, гипс, дву- и трехзамещенный фосфат кальция, титана диоксид) и органические (полиэтилен, полихлорвинил, тугоплавкие воски, мыла алюминиевые и др.) вещества. Скелетные таблетки могут быть получены путем простого прессования лекарственных веществ, образующих скелет. Они могут быть также многослойными, например, трехслойными, причем лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время, как с больших поверхностей (верхней и нижней) вначале диффундируют только вспомогательные вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях.

Таблетки с ионитами. Продление действия лекарственного вещества, возможно, путем увеличения молекулы лекарственного вещества осаждением его на ионообменной смоле. Вещества, связанные с ионообменной смолой, становятся нерастворимыми и освобождение лекарственного вещества в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость освобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита (чаще используют зерна размером 300-400 мкм), а также от количества разветвленных его цепей. Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), например, производные барбитуровой кислоты, связываются с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрин, атропин, резерпин и др.) используются катионы (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают высокий уровень лекарственного вещества в крови обычно в течение 12 часов.

Быстрорастворимые (ородисперсные) таблетки. Быстрорастворимые или быстрораспадающиеся (ородисперсные) таблетки характеризуются высвобождением лекарственного вещества в ротовой полости в течение 3–60 с. Таблетки этого типа разработаны для детей и пожилых людей, у которых возникают трудности при проглатывании таблеток. Вкус действующих веществ корректируется подсластителем или путем микро- и нанокапсулирования. При микрокапсулировании стараются получить очень маленькие частицы, чтобы не было

ощущения зернистости. К преимуществам быстрорастворимых таблеток относится удобство при приеме по сравнению с жидкими пероральными лекарственными формами и их не обязательно запивать водой в отличие от обычных таблеток. К недостаткам следует отнести трудности при производстве и проблему стабильности готовой продукции из-за гигроскопичности сырья, а также необходимость маскировки вкуса. Существуют различные технологии получения таких таблеток с применением легко растворимых в воде вспомогательных веществ.

Технология «Зидис» (Zydis). Водный раствор или суспензию действующего вещества, желатина, сахарозы и других компонентов вспенивают, дозируют пену непосредственно в ячейки блистерной упаковки, подвергают лиофилизации и герметизируют упаковку. По технологии, разработанной корпорацией «Р. Пи. Шерер» (США), получают пористые, с наилучшей растворимостью, но относительно хрупкие таблетки, которые нужно осторожно извлекать из блистерной упаковки, не выдавливая из фольги, а снимая ее. Для защиты от влаги блистер дополнительно упаковывается в саше из ламинированной фольги. С использованием технологии «Зидис» производится противорвотный препарат в виде таблеток «Зофран» (фирма «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания), применяемый при цитостатической химиотерапии, нейролептик «Зипрекса Зидис» («Ели Лилли», Швейцария).

Технология «ОраСолв». Вначале получают микрокапсулы лекарственного вещества с маннитом и магния оксидом, которые способствуют его высвобождению из микрокапсул. Действующее вещество и маннит вводятся в дисперсию полимера (ЭЦ, акрилатов), далее добавляется магния оксид и суспензия перемешивается. Смесь высушивают при 50 °С в течение 1 ч, измельчают и снова сушат в течение 1 ч. Материал просеивают через сито с диаметром отверстий 12 мкм и досушивают при 60 °С. Отдельно получают «шипучую пару» веществ путем покрытия кристаллов пищевых карбоновых кислот карбонатными компонентами, при чем последних берут стехиометрически меньшее количество. Кристаллы кислот выбирают больше по величине кристаллов щелочных ингредиентов для обеспечения равномерного покрытия. Процесс покрытия начинается с распыления воды очищенной для инициирования образования тонкого слоя продукта реакции (например, цитрата натрия) между кислотой и наносимыми карбонатными компонентами. Реакцию прерывают удалением воды

под воздействием невысокой температуры (до 60 °С) и глубокого вакуума. Образующий тонкий слой между газообразующими компонентами служит естественным барьером, предохраняющим вещества от дальнейшего реагирования, что увеличивает стабильность таблеток. Сформированные микрокапсулы, небольшое количество «шипучей пары» веществ и другие компоненты смешивают и прессуют таблетки со стойкостью к раздавливанию 10-20 Н. Неприятный вкус лекарственных веществ в таблетках маскируется одновременно тремя методами: добавлением подсластителей с ароматизаторами, покрытием частиц субстанции оболочкой и введением газообразующей смеси. По данной технологии, разработанной корпорацией «Сима Лабс» (США), выпускаются быстро-распадающиеся таблетки парацетамола. Помимо лучшего подхода к устранению вкуса действующих веществ, таблетки, полученные с использованием технологии «ОраСолв» менее гигроскопичны в сравнении с таблетками из лиофилизированной смеси, хотя также достаточно хрупкие и требуют специальных фасовочных и упаковочных машин.

Технология «ДураСолв» («Сима Лабс», США), включает те же стадии, что и описанная выше, но таблетирование проводится при большем давлении прессования. Поэтому получаемые таблетки более стойки к раздавливанию и для них можно использовать оборудование, применяемое для обычных таблеток, что уменьшает время технологического цикла и себестоимость препарата. Однако из-за высокого давления прессования возможно растрескивание оболочки прессуемых микрокапсул и проявление горького вкуса субстанции, вследствие чего по технологии «ДураСолв» можно производить таблетки только с относительно небольшой дозировкой действующего вещества 125-500 мг, тогда как технология «Орасолв» позволяет получать таблетки с дозой активных фармацевтических ингредиентов до 1,0 г.

Технология «Флэиндоуз» запатентована доктором Р.К. Фуисом в США. В ней используется комбинирование двух предварительных технологий «Шиэрформ» и «Сиформ». По технологии «Шиэрформ» вначале получают основу таблетки, называемую «Флосс» (англ. «пух»). Для этого в специальном аппарате сахар засыпается в полость центральной головки, способной к вращению (50 об/с), в которой находится электронагреватель. При включении аппарата сахар подвергается импульсному нагреванию, а вращающаяся головка за счет центробежной силы распыляет проходящий через нее расплавленный сахар и

отбрасывает тонкие волокна на сетку емкости-ловителя, образуя вату. Получаемая вата имеет аморфное состояние. Поэтому далее вату измельчают резанием и проводят рекристаллизацию для обеспечения равномерной текучести и облегчения смешивания с лекарственными и вспомогательными веществами. *Технология «Сиформ»* состоит в получении микросфер действующего вещества. Смесь субстанции со вспомогательными веществами помещается в быстро вращающееся устройство. Под действием центробежной силы частицы смеси с высокой скоростью проходят через маленькие нагретые отверстия. Благодаря точному контролю температуры вещества расплавляются, формируя сферы, без химических изменений. Используемые вспомогательные вещества могут улучшать растворимость и стабильность действующих веществ. Микросферы смешиваются с основой «Флосс» и прессуются в таблетки, которые характеризуются хрупкостью и гигроскопичностью. Технология «Флэшдоуз» используется в производстве таблеток ибупрофена «Нурофен мэлтлэт» (производитель «Рэ-китт Бэнкизэр», Великобритания).

Технология «Флэштаб» запатентована лабораторией «Прографарм» (Франция) и состоит в смешивании лекарственного вещества с суперразрыхлителями (сетчатыми (перекрестносшитыми) ПВП и КМЦ), набухающими веществами с низкой степенью набухания (КМЦ, крахмалом, модифицированным крахмалом, МКЦ) и водорастворимыми наполнителями с последующей влажной или сухой грануляцией и прессованием. Для маскировки вкуса лекарственное вещество вводится в виде микрокристаллов или микрокапсул, полученных коацервацией. Произведенные по технологии «Флэштаб», таблетки кетопрофена и ибупрофена, имеют хорошую механическую прочность и распадаются за 1 мин.

При получении быстрораспадающихся таблеток противоаллергического препарата лоратадина «Даймтапп ND» (компания «Уайет Консьюмэ Хэлскэа», США) в их состав вводят *суперразрыхлители вместе с небольшим количеством газообразующей смеси* и прессуют более тонкими по сравнению с обычными таблетками, что позволяет увеличить площадь поверхности, смачиваемой слюной.

Технология «Ваутаб» (англ. Wowtab – «WithOut Water Tablet» – означает «таблетки, которые можно не запивать водой») разработана корпорацией «Яманучи Фарма Текнолоджис» (США). В состав таблеток, получаемых по этой технологии, входят две группы веществ, включающие многоатомные

спирты и углеводы: группа 1 – плохо прессуемые вещества, таблетки из которых относительно хорошо распадаются в воде (маннит, ксилит, эритрит, лактоза, глюкоза, сахароза и др.) и группа 2 (5–10 % от массы таблетки) – вещества с хорошей прессуемостью и медленной растворимостью (мальтоза, трегалоза, сорбит, мальтит и др.). Прессуемость веществ группы 1 улучшают путем структурной грануляции и покрытия гранул оболочкой с помощью растворов веществ группы 2. Лекарственные вещества вводятся при гранулировании или смешиваются с гранулами. Получаемые при низком давлении прессования таблетки имеют высокую механическую прочность и распадаются за 1-40 с.

Технология «Солютаб», разработанная корпорацией «Яманучи Фарма Текнолоджис», состоит в получении быстрораспадающихся таблеток из покрытых оболочкой частиц лекарственного вещества. Частицы покрывают желудочно-растворимыми полимерными веществами (например, таблетки амоксициллина «ФлемоксинСолютаб» производства фирмы «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды) или пролонгаторами с последующим покрытием кишечнорастворимым полимером и маннитом.

4.13. ГРАНУЛЫ. ПЕЛЛЕТЫ. ДРАЖЕ. ЛЕДЕНЦЫ. РЕЗИНКИ ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ. ПЛИТКИ

ГРАНУЛЫ (Granula) – твердая лекарственная форма, которая состоит из твердых сухих, достаточно прочных агрегатов частиц порошка. Гранулы имеют вид крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или неправильной формы и предназначены для внутреннего применения: для проглатывания, разжевывания, растворения, диспергирования в воде или в другой подходящей жидкости перед приемом.

Гранулы содержат лекарственные (кроме сильнодействующих) и вспомогательные вещества. В качестве последних применяют сахарозу, лактозы моногидрат, натрия гидрокарбонат, кислоту лимонную безводную, кислоту винную, кальция дифосфат двузамещенный, крахмал, декстрин, мальтодекстрин, глюкозу, кетомакрогол 1000, тальк, сироп сахарный, спирт, воду, пищевые красители, ароматизирующие вещества, корригенты вкуса, консерванты и т.д. Гранулы могут быть *«шипучие»*, *покрытые оболочкой*, *кишечно-растворимые* или с *модифицированным высвобождением*.

Предпосылкой для появления такой официальной лекарственной формы явилось то, что в ряде случаев порошковидные смеси целесообразно выпускать в виде гранул. Гранулированием можно повысить устойчивость отсыревающих веществ, а также способствовать более быстрому растворению и улучшению вкуса некоторых сложных порошков. При помощи гранул можно совместить реагирующие между собой вещества. Все это дает возможность применять их в педиатрии.

Производство гранул осуществляется, как и производство гранулята для таблеток – сухим, влажным методом, грануляцией в высокоскоростном смесителе-грануляторе и структурной грануляцией.

Готовые гранулы должны быть однородны по окраске и по размерам. Размер гранул (определяется ситовым анализом) должен быть 0,2–3,0 мм. Обычно количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%.

Гранулы должны распадаться не более, чем за 15 минут; покрытые оболочкой – не более, чем за 30 минут. Определение распадаемости гранул проводят из навески 0,5 г с использованием «качающейся корзинки» с сеткой с размером отверстий 0,5 мм. При необходимости проводят испытание на растворимость.

Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать $\pm 10\%$.

Гранулы выпускаются в однократных пакетах из многослойного материала, состоящего из бумаги и фольги, покрытой с двух сторон полиэтиленом, в пакетах из ламинированной бумаги («саше»), многократных полимерных контейнерах или стеклянных флаконах с мерной ложкой в пачках. Хранят гранулы в упаковке в сухом, и если необходимо, защищенном от света месте.

Номенклатура лекарственных средств в форме гранул включает несколько наименований. Например, производятся гранулы «Кверцетин» – по 2 г в пакетиках; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь: «Нимесил» – по 2 г в пакетиках, 30 шт в пачке; амоксициллин – по 24 г во флаконах; ампициллин – по 40 г во флаконах.

ПЕЛЛЕТЫ (англ. *pellet* – шарик) – это маленькие, сыпучие, сферические частицы, состоящие из порошков лекарственных и вспомогательных веществ, которые в отличие от гранул имеют гладкую поверхность и более высокую стабильную текучесть. Пеллеты прессуют в мультипартикулярные таблетки или

дозировать в капсулы, причем такие сферические частицы расширяют возможности в создании пероральных лекарственных форм. Пеллеты могут содержать необходимую дозу одного лекарственного вещества, могут быть покрыты оболочкой и смешаны в лекарственной форме для доставки несовместимых лекарственных веществ с одновременным высвобождением или с различным временем высвобождения в одном и том же или разных участках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, пеллеты, спрессованные в таблетки или дозированные в капсулы, принятые перорально, хорошо распределяются в ЖКТ, увеличивая всасывание препарата и снижая местное раздражение слизистой оболочки некоторыми раздражающими лекарственными веществами.

Наиболее часто используемые способы получения пеллет – это наслаивание порошка, наслаивание веществ распылением их раствора или суспензии и экструзия-сферонизация. Существуют другие способы получения пеллет, которые не получили широкого распространения или находятся в стадии разработки. Это сферическая агломерация или шарообразование, распылительная сушка или затвердевание, криопеллетизация и сферонизация плавлением.

Способ *наслаивания порошка* состоит в нанесении последовательных слоев сухого порошка лекарственного вещества с наполнителями или без них с помощью связывающей жидкости на предварительно сформированные ядра сферической формы (чаще всего сахарную крупку). Для получения пеллет таким способом используют дражировочный котел и центробежный гранулятор с псевдооживленным слоем.

В дражировочный котел с ядрами одновременно подается раствор связывающих веществ и тонко измельченный порошок. Вначале частицы лекарственного препарата прилипают к ядрам и далее к формирующимся пеллетам с помощью жидких мостиков, образованных из распыляемой жидкости. Эти жидкие мостики затем заменяются твердыми мостиками, состоящими из связывающего вещества, а также лекарственного вещества и наполнителей, которые растворяются в жидкости. Последовательное наслаивание лекарственного вещества и связывающей жидкости продолжается до достижения необходимого размера пеллет. В течение процесса необходимо подавать порошок и раствор с определенной постоянной скоростью. Если это условие не соблюдается, может произойти переувлажнение или накопление большого количества порошка вследствие трения частиц между собой и о стенки котла, что приведет к сниже-

нию качества пеллет и уменьшению выхода готовой продукции. Пеллеты, полученные в дражировочном котле, раньше называли *микродраже*.

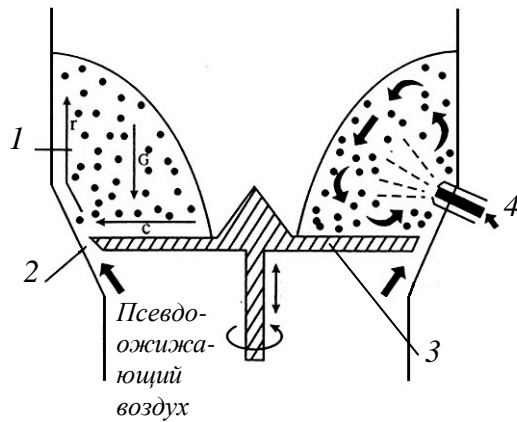


Рис. 4.27. Схема роторного гранулятора с псевдоожиженным слоем фирмы "Глатт" типа GPCG и процесса получения пеллет:

1 – слой пеллет; 2 – щель; 3 – вращающийся диск; 4 – форсунка

Пеллеты более правильной сферической формы получают в центробежном или роторном грануляторе с псевдоожиженным слоем (рис. 4.27). В грануляторе имеется вращающийся диск, на который подаются ядра. В щель между краем диска и стенками аппарата снизу поступает воздух. В течение процесса наслаивания за счет центробежной силы, силы тяжести и псевдоожижающего воздуха в продуктивном резервуаре получается спиральное, петлеобразное движение ядер. Вращающийся диск создает центробежную силу, которая выталкивает ядра из слоя к вертикальной стенке продуктового резервуара. Псевдоожижающий воздух под-

хватывает ядра и несет их вверх возле стенки продуктового контейнера, пока под действием силы тяжести они не упадут вниз к центру диска. Затем цикл повторяется, вызывая полное перемешивание частиц. В движущийся слой ядер по касательной подается струя порошка и распыляется связывающая жидкость. Происходит накатывание порошка на ядра. Степень смешивания зависит от расхода и скорости псевдоожижающего воздуха, ширины щели, высоты слоя порошка и угловой скорости диска. Оптимальная угловая скорость диска – около 3–8 м/с независимо от размеров гранулятора. Эти факторы, так же как соотношение используемых количеств связывающей жидкости и порошка, давление воздуха распыления, температура и влажность псевдоожижающего воздуха, определяют качество получаемых пеллет. Так как тонко измельченные порошки могут прилипать к стенкам бункера или питающего шнека, для улучшения текучести лекарственных веществ к ним добавляются скользящие вещества.

Способ получения пеллет *наслаиванием веществ распылением их раствора или суспензии* используется при небольшой дозировке лекарственного вещества и состоит в нанесении последовательных слоев лекарственных и связывающих веществ из растворов или суспензий на сферических ядрах, которые-

ми могут быть кристаллы (гранулы) вспомогательных или лекарственных веществ. Для получения пеллет этим способом используются дражировочные котлы, центробежные грануляторы с псевдоожиженным слоем и установки для покрытия оболочкой типа «Вурстер». Последние позволяют получать наиболее правильной сферической формы пеллеты и покрывать их оболочкой. Недостаток установок Вурстер – возможное забивание форсунок в течение процесса наплаивания. Проблема решается подбором состава раствора или использованием форсунок с широким отверстием. На качество получаемых пеллет влияют растворимость лекарственного вещества, концентрация и вязкость связывающей жидкости.

При производстве пеллет двумя описанными способами лекарственное вещество должно быть тонко измельченным, иначе потребуется большое количество связывающего вещества для закрепления частиц на ядрах, и, следовательно, будут получены пеллеты с низким содержанием лекарственного вещества в "толстом" слое вспомогательных веществ. Поверхность сформированных пеллет при этом может быть грубо шероховатой, частицы будут легко отделяться от ядра из-за трения, что отрицательно повлияет на процесс последующего покрытия оболочкой.

Для получения пеллет с высоким содержанием лекарственного вещества и пеллет с пролонгированным высвобождением без последующего покрытия оболочкой (матричного типа) может применяться *экструзия-сферонизация*. Это многошаговый процесс, включающий сухое смешивание лекарственных и вспомогательных веществ в смесителях, увлажнение смеси, экструзию или продавливание влажной пластичной массы через отверстия гранулятора, сферонизацию, сушку и калибровку (просеивание). Сферонизация заключается в том, что выдавленные продолговатые гранулы подвергаются обкатыванию до сферической формы в сферонизере (называемом также марумеризер или пеллетизер), состоящем из неподвижного вертикального цилиндра и вращающегося внутри него у основания рифленого диска, поверхность которого покрыта квадратными углублениями. Подаваемые в сферонизер вермишелеобразные гранулы быстро ломаются на короткие цилиндры при контакте с вращающимся истирающим диском и соударении со стенкой продуктовой камеры и за 2–15 мин приобретают шарообразную форму. Время обкатки зависит от состава и влажности гранул. Чтобы не допустить проникновения пыли между диском и

стенками аппарата, зазор уплотняется с помощью потока воздуха, поддерживающего также круговое движение гранул. Наиболее критические параметры процесса сферонизации, которые влияют на однородность размера и правильность сферической формы пеллет – размер углублений, угловая скорость фрикционного диска и время нахождения продукта в сферонизере. Полученные пеллеты имеют большую остаточную влажность и поэтому проходят операцию сушки в камерных сушилках или в сушилках с псевдоожиженным слоем.

Гладкость поверхности пеллет, полученных путем экструзии-сферонизации, зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ, таких как размер и форма частиц, смачиваемость, растворимость. Гранулируемая масса должна быть пластичной и в то же время ломкой. Для этого в качестве наполнителей часто используют МКЦ и лактозу. Грануляционными жидкостями служат вода и этанол различной концентрации. Содержание жидкости во влажной порошковой смеси должно быть около 20–30 %. Для пролонгирования высвобождения добавляют Na КМЦ. В матрицу пеллет могут быть включены органические кислоты для стабилизации чувствительных лекарственных веществ или изменения характеристики высвобождения, особенно если растворимость лекарственного вещества зависит от pH. Для улучшения процесса экструзии в состав вводят смазывающие вещества. С целью предотвращения слипания гранул в резервуар сферонизера добавляют тонко измельченную МКЦ, крахмал или тальк.

Сферическая агломерация или шарообразование – это процесс получения пеллет, при котором порошки с добавлением соответствующего количества жидкости или подвергнутые расплавлению, преобразуются в сферические частицы продолжительным вращением с последующей сушкой или затвердеванием. Соответственно, сферическая агломерация может быть разделена на два вида: *агломерация увлажнением и агломерация плавлением*. Для производства пеллет этим способом используются роторные грануляторы с псевдоожиженным слоем и высокоскоростные смесители-грануляторы.

Распылительная сушка и распылительное затвердевание включают распыление горячих растворов, суспензий или расплавленных веществ для получения пеллет. Размер капелек в этих процессах очень мал, что увеличивает скорость испарения или затвердевания, и пеллеты получаются очень мелкие. При проведении *распылительной сушки*, лекарственные препараты в виде рас-

твора или суспензии распыляются со вспомогательными веществами или без них в горячий поток воздуха, и в результате получают сухие и правильные сферические частицы. Обычно пеллеты, полученные распылительной сушкой, имеют пористую структуру.

В процессе *распылительного затвердевания* лекарственную субстанцию расплавляют, диспергируют или растворяют в горячих расплавах восков, жирных кислот и распыляют в воздушную камеру, где температура ниже температуры плавления компонентов состава. При этом образуются плотные, непористые и твердые пеллеты. Чтобы получить пеллеты таким способом, их компоненты должны иметь четкие точки или узкие зоны плавления.

Криопеллетизация – процесс, при котором капельки жидкости переходят в твердые пеллеты при использовании жидкого азота при минус 160°C. Затем пеллеты высушиваются в лиофильных сушилках. Оборудование для процесса криопеллетизации состоит из контейнера, оборудованного перфорированными пластинами в днище. Немного ниже пластин находится резервуар с жидким азотом, в который погружается лента конвейера с перегородками. Лента конвейера имеет переменную скорость, которая может быть отрегулирована таким образом, что пеллеты будут замораживаться в течение необходимого времени. При помощи перфорированных пластин получают капельки, которые падают и мгновенно замораживаются в жидком азоте. Замороженные пеллеты транспортируются из ванны с азотом в контейнер с температурой минус 60°C для хранения перед сушкой. Жидкости для получения пеллет с быстрым высвобождением лекарственных веществ обычно состоят из лекарственного вещества, наполнителя (маннита, лактозы) и связывающих веществ (желатина, гидролизатов желатина и ПВП). Для получения пеллет с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ используются перекрестносшитые биополимеры, основанные на производных коллагена.

Сферонизация плавлением - процесс, при котором лекарственные и вспомогательные вещества переводятся в расплавленное или полурасплавленное состояние и при использовании специального оборудования, такого как смесители, экструдеры, резаки и сферонизеры, формируются в твердые пеллеты. Лекарственные вещества вначале смешиваются с полимерами и восками и продавливаются через перфорированные пластины грануляторов при определенной температуре, при которой один или несколько компонентов состава

плавятся. Экструдат разрезается на однородные цилиндрические гранулы при помощи резака. Гранулы превращаются в равномерные по размеру шарики в сферонизере с рубашкой. Температура при шарообразовании должна быть также высокой, чтобы частично смягчить гранулы и облегчить их деформацию и сферонизацию. В зависимости от свойств веществ таким способом могут быть получены пеллеты с быстрым или пролонгированным высвобождением лекарственных веществ.

ДРАЖЕ (Dragae) – твердая дозированная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку). Таким образом, вся масса драже образуется путем наслаивания, в то время как у таблеток наслаивается только оболочка.

Промышленное производство драже осуществляется в дражировочных котлах. Процесс получения драже заключается в следующем: в дражировочный котел загружают крупнокристаллический сахар. При вращении котла последний увлажняют сахарным сиропом определенной концентрации до равномерного смачивания и обсыпают сахарной пудрой. Операции полива сахарным сиропом, обсыпки сахарной пудрой и сушки повторяют многократно до формирования глобул (шаровидных гранул). С целью получения глобул одинакового размера их фракционируют с помощью барабанных сит, с расчетом, чтобы в 1 г содержалось около 40 гранул. Полученные таким образом глобулы являются ядром, т.е. сердцевинкой для дальнейшего наращивания лекарственных и вспомогательных веществ. С этой целью во вращающемся дражировочном котле глобулы увлажняют сахарным сиропом и обсыпают смесью лекарственных и вспомогательных веществ. После наслаивания веществ проводят сушку теплым воздухом (40-45°C). Операции увлажнения, обсыпки и сушки повторяют многократно до получения определенного веса драже, т.е. до наслаивания рассчитанного количества лекарственных веществ. Затем проводят сглаживание или полировку драже с помощью сахарного сиропа. Для окрашивания драже в состав сахарного сиропа вводят красители. После чего осуществляют глянецвание драже подобно таблеткам с дражированной оболочкой, описанным в разделе «Таблетки».

Драже имеют правильную форму. Масса их колеблется в пределах от 0,1 до 0,5 г. Драже, содержащее одно и то же лекарственное вещество, окрашива-

ются в разные цвета в зависимости от дозировки (например, в одну упаковку драже «Тризистон» входит 6 драже красно-бурого цвета с содержанием 0,05 мг левоноргестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола, 6 драже белого цвета, в которых 0,075 мг левоноргестрела и 0,04 мг этинилэстрадиола, а также 9 драже охрового цвета, в которых 0,125 мг и 0,03 мг указанных веществ соответственно.).

При производстве драже в качестве вспомогательных веществ применяют сахарозу, лактозы моногидрат, сироп глюкозы, крахмал, кальция карбонат, магния карбонат основной, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидрогенизированные жиры, стеариновую кислоту, магния стеарат, желатин белый, повидон, гуммиарабик, пищевые красители и лаки. Количество талька должно быть не более 3%, стеариновой кислоты – 1%. Для защиты лекарственного вещества от действия желудочного сока драже покрывают оболочкой, при этом применяют те же вещества, что и при получении кишечнорастворимых таблеток.

В виде драже можно выпускать трудно таблетлируемые лекарственные вещества. Драже позволяет скрыть неприятный вкус лекарственного вещества, 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 рекомендуется детям.

Контроль качества драже проводят согласно фармакопейной статье «Таблетки». Внешний вид оценивают на основании осмотра невооруженным глазом 20 драже. Колебания массы отдельных драже не должны превышать $\pm 10\%$ от средней массы. Драже должны распадаться не более чем за 30 минут, если нет других указаний.

Номенклатура драже включает свыше десяти наименований: «Гексавит», «Ундевит» (поливитамины), «Бромгексин 8-Берлин-Хеми» (муколитический и отхаркивающий препарат), «Синупрет» (муколитический и противовоспалительный фитопрепарат), «Фалиминт» (препарат с противомикробным и местноанестезирующим действием для местного применения в ЛОР-практике), «Курантил» (антиагрегант, ангиопротектор), «Гелариум Гиперикум» (антидепрессивный фитопрепарат), «Сонапакс» (нейролептик), «Бисакодил-Хемофарм» (слабительный препарат), «Триквилар» (контрацептив) и др.

Драже выпускаются в блистерах, стеклянных флаконах с навинчивающимися крышками или пластмассовых контейнерах с натягиваемыми крышками, предохраняющими их от воздействия внешней среды и обеспечивающими стабильность в течение установленного срока годности.

4.14. КОНДИТЕРСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Кондитерские лекарственные формы (от лат. *conditio* – придать запах, вкус, сладость; приправлять) – это твердые ЛФ с большим содержанием сахара или его заменителей, предназначенные, чаще всего, для орального (рассасывания в полости рта), а также перорального пути введения.

Название данной группы – кондитерские – условное и не является фармацевтическим термином. Ассортимент ЛС в этих ЛФ невелик, но современные тенденции в фармацевтической технологии (например, к расширению спектра препаратов из лекарственного растительного сырья) позволяют считать совершенствование и разработку кондитерских ЛФ перспективным направлением, особенно с учетом потребностей педиатрической и гериатрической практики. Это обусловлено рядом преимуществ, которые присущи данным лекарственным формам, а именно: возможность объединения нескольких ЛВ в одной ЛФ, маскировка неприятного запаха, вкуса, пролонгирование действия ЛВ, регулирование значения pH ротовой полости и др.





Кондитерские ЛФ были известны еще в XV в., поскольку профессии аптекаря и кондитера были тесно связаны. В прошлом к кондитерским ЛФ относили: *лепешки, пастилки, палочки, ротули, конфекты, морсюли, ламели, пасты и консервы.*

Лепешки (Trochisci) – пластинки квадратной или ромбической формы. В древности лепешки были своеобразным концентратом-полуфабрикатом, использовались для приготовления лекарств для внутреннего и наружного применения. Например, лепешки ароматические представляли собой высушенную смесь растираний сухих лекарственных веществ с вином или уксусом, которую следовало перед применением развести той же жидкостью или смешать с какой-либо мазью (например, с восковой) и нанести на тело.

В первой половине XIX в. готовили лепешки сахарные, шоколадные, желатиновые, лепешки аравийской камеди массой от 1,0 до 1,5 г. Сахарные лепешки изготавливали из теста, получаемого смешиванием сахарной пудры, густого раствора трагаканта и лекарственных веществ. Тесто раскатывали в тонкие листы, разрезали на квадраты или ромбы, которые высушивали при комнатной температуре или при слабом нагревании (30–40 °С). Шоколадные лепешки получали вырезанием или выливанием в формы шоколадной массы с лекарственными веществами, нагретой на водяной бане до размягчения. В состав лепешек аравийской камеди входили аравийская камедь и сахар, растворенные в дистиллированной воде. К очищенному с помощью яичного белка и затем упаренному раствору добавляли лекарственные вещества,

выливали в формы, высушивали при комнатной температуре. Готовые лепешки обсыпали крупным сахарным песком. Желатиновые лепешки изготавливали по такой технологии: растворяли желатин в водно-глицериновом растворе, добавляли к нему лекарственные вещества, выпаривали и выливали в формы.

Один из видов лепешек стал в дальнейшем прототипом таблеток.

Пастилки (Pastilli) – пластинки круглой или овальной формы, которые вырезали подобно лепешкам из тестообразной массы, раскатанной в листы.

Палочки (Bacilli) отличались от лепешек, также как и пастилки, лишь формой. Палочки толщиной 3–4 мм получали выкатыванием из теста, приготовленного смешиванием порошков лекарственных веществ, сахара и раствора трагаканта.

Ротули (Rotulae) или кружочки, получали из горячего густого сахарного сиропа, который выливали по каплям на мраморную или металлическую плиту. Масса застывала, образуя полусферы. Кружочки из сахара пропитывали эфирными маслами и настойками. В отличие от лепешек, ротули не содержали камедь.

Конфекты (Confectiones) изготавливали из свежих цветков, корней и корневищ лекарственных растений, погружая их в густой кипящий сахарный сироп.

Морсюли (Morsuli) получали, добавляя к кипящему густому сахарному сиропу измельченные пряности (корица, миндаль и т. п.) и лекарственные вещества, выливая смесь в деревянные формы, смоченные водой. Застывшую массу вынимали из форм и разрезали на куски.

Ламели (блестки) – готовили из густого подслащенного желатинового студня, содержащего лекарственные вещества, густые экстракты из ЛРС, путем разливания в металлические формы, имеющих вид прямоугольников или кружков.

Паста (Pasta) – это ЛФ, имевшая консистенцию более или менее густого теста и состоящая из сахара и аравийской камеди.

Консервы (Conservae) – смесь толченой или растертой свежей травы с двойным-пятикратным количеством сахара, что обеспечивало консервацию лекарственного растения.

С середины XIX в. приведенные выше кондитерские ЛФ в аптеках почти перестали изготавливать.

В XX в. с развитием фармацевтической технологии и появлением новых вспомогательных веществ (например, заменителей сахара) начался промышленный выпуск лекарственных препаратов этой группы ЛФ. В последние годы наблюдается тенденция к повышению спроса и применения «кондитерских» препаратов.

Современная **классификация кондитерских ЛФ** по технологическому признаку включает: карамель, леденцы, пастилки, резинки жевательные медицинские, плитки.

Карамель – твердая дозированная ЛФ, полученная формованием карамельной массы из уваренного сахарного раствора с патокой или инвертным сиропом с добавлением лекарственных, некоторых вспомогательных веществ, вкусовых компонентов, ароматизаторов и красителей. Карамель предназначена для перорального использования и для применения в ротовой полости (рассасывания) при лечении заболеваний полости рта, горла или пищеварительного тракта.

Карамель состоит из оболочки, изготовленной из карамельной массы и начинки, содержащей фруктово-ягодную массу, сухие соки, густые и сухие экстракты из ЛРС.

В состав карамельной массы входят крахмальная патока, инвертный сироп и др. Патока – это продукт неполного гидролиза крахмала, представляющий собой сладкий, вязкий, некристаллизующийся, почти бесцветный сироп, содержащий декстрины, мальтозу и глюкозу. Инвертный сироп – это водный раствор равных количеств глюкозы и фруктозы, полученный гидролизом раствора сахара путем нагревания в кислой среде. Патока и инвертный сироп имеют антикристаллизационные свойства, необходимые для поддержания карамельной массы в аморфном состоянии в течение длительного времени и получения карамели в виде твердого стекловидного тела. Выделение же сахара в виде кристаллов в карамели может привести к их крошению.

Карамельная масса при температуре выше 100 °С представляет собой вязкую прозрачную жидкость. По мере снижения температуры вязкость ее значительно возрастает. Масса становится пластичной и хорошо формуется при температуре 70–90 °С. При дальнейшем охлаждении ниже 50 °С карамельная масса затвердевает.

В зависимости от способа обработки карамельной массы карамель можно вырабатывать с *прозрачной* (необработанной) оболочкой или *непрозрачной* (тянутой) оболочкой, подвергнутой специальной обработке.

Технологический процесс приготовления карамели состоит из следующих стадий: *приготовление сиропа; получение карамельной массы; охлаждение и обработка карамельной массы; приготовление карамельных начинок; формирование карамели; охлаждение карамели; обработка поверхности карамели; фасовка и упаковка.*

На промышленных предприятиях карамель вырабатывают на поточно-механизированных линиях, где в одном потоке осуществляются перечисленные выше стадии производства. Линия по производству карамели с фруктовой начинкой работает следующим образом. Согласно заданной программе вода, патока, инвертный сироп по трубопроводам и сахар-песок из питателя последовательно загружаются в весовой дозатор, установленный на весовой платформе. Образовавшаяся сахарная каша периодически перегружается в промежуточный сборник-накопитель с двойной лопастной мешалкой, откуда насосом-дозатором она непрерывно подается в змеевиковый теплообменный аппарат. Греющий пар поступает внутрь аппарата через верхнюю крышку, отдает теплоту движущемуся внутри змеевика продукту и, сконденсировавшись, выводится через нижнюю крышку или боковую поверхность.

Влага, содержащаяся в смеси, движущейся внутри змеевика, нагревается до 100° С, кристаллы сахара-песка растворяются. Образовавшийся сироп собирается в обогреваемой емкости. Далее горячий сироп насосом закачивается в варочный аппарат, где благодаря поступающему в аппарат греющему пару доводится до кипения.

Кипящая смесь, состоящая из уваренной карамельной массы и большого количества образовавшегося вторичного пара, с высокой скоростью вытекает из соединительной трубы в верхнюю часть вакуум-камеры. Вторичный пар частично отсасывается через патрубок в верхней крышке. Отверстие в коническом днище верхней части вакуум-камеры закрыто клапаном, который периодически открывается, и уваренная карамельная масса вместе с оставшейся частью вторичного пара перетекает в нижнюю емкость вакуум-камеры. Вторичный пар через патрубок в боковой поверхности отсасывается в конденсатор.

Из вакуум-камеры карамельная масса непрерывно отводится шнеком. Перетекая в смеситель, карамельная масса смешивается с ароматическими, вкусовыми и красящими веществами, а также в случае необходимости снизу в смеситель подводят сжатый воздух. Благодаря этому отпадает потребность в дальнейшем использовании тянульной машины.

Из смесителя карамельная масса температурой 120–140° С вытекает на металлическую ленту конвейера для небольшого охлаждения с целью придания пластичных свойств. Лента с внутренней поверхности омывается из форсунок охлаждающей водой, которая затем собирается в поддоне и отводится в охлаждающую систему для повторного использования. Направляющая планка регулирует толщину карамельного пласта, отклоняющиеся вогнутые скребки переворачивают охлаждаемый пласт, а валики прижимают пласт к металлической ленте и уменьшают его толщину. При охлаждении на поверхности карамельной массы образуется «корочка», которая препятствует адгезии к охлаждающей плите. Карамельная масса с температурой 90–95° С поступает в тянульную машину для насыщения воздухом (если это не было сделано ранее) для получения карамели с непрозрачной оболочкой. В тянульной машине карамельная масса многократно вытягивается и складывается, приобретая шелковистый блеск благодаря воздуху, заполняющему мельчайшие капилляры, стенками которых являются тонкие слои карамельной массы.

Тянутая масса непрерывно подается ленточным конвейером в карамелеобкаточную машину. Начинконаполнитель нагнетает начинку по гибкому трубопроводу внутрь карамельного батона. По мере обкатывания карамельный батон превращается в жгут.

Выходящий из карамелеобкаточной машины карамельный жгут с начинкой проходит через жгутовывтягивающую машину, которая калибрует изделие до нужного диаметра. Откалиброванный карамельный жгут непрерывно поступает в карамелеформирующую машину, которая формирует и разделяет его на отдельные изделия соответствующей формы с рисунком на поверхности.

Отформованная карамель температурой 60–65° С непрерывной цепочкой с тонкими перемичками поступает на узкий ленточный охлаждающий конвейер, на котором происходит охлаждение перемичек и предварительное охлаждение поверхности карамели (образование корочки) и подача ее в охлаждающий

шкаф. На узкий охлаждающий конвейер и в шкаф вентилятором по воздуховодам непрерывно подается охлаждающий воздух температурой 8–10° С.

Воздух для охлаждающих аппаратов подготавливают в специальных кондиционерах, в которых регулируется не только его температура, но и относительная влажность.

На охлаждающем конвейере и в шкафу карамельная цепочка разбивается на отдельные изделия и охлаждается до температуры 40–45 °С. Продолжительность охлаждения около 4 мин. Охлажденная карамель из шкафа поступает на отделку поверхности в связи с гигроскопичностью карамельной массы. Для создания защитного слоя, предохраняющего поверхность карамели от влияния влаги, применяют глянцеование, целью которого также является придание карамели более привлекательного внешнего вида. В дражировочный котел загружают порции карамели и поливают ее горячим сахарным сиропом при частоте вращения котла 18–22 об/мин. Сироп обволакивает карамель тонкой пленкой. Из сиропа постепенно кристаллизуется сахар и образует на поверхности карамели тонкую пленку. После этого в котел вводят расплавленную воскожировую смесь (глянец), содержащую воск и растительное масло, а затем небольшое количество талька. Глянец равномерно распределяется по поверхности карамели, и она приобретает блеск.

Готовую карамель фасуют в контурную ячейковую и контурную безъячейковую тару. При упаковке в герметичную тару из цефлена поверхность карамели не подвергают защитной обработке. Будучи закрытой от доступа воздуха, карамель сохраняет присущий ей блеск, остается сухой и поверхность ее не засахаривается. Фасованную карамель упаковывают в картонные ящики, которые затем закрывают и оклеивают.

Процесс получения начинки, которой заполняется карамельный жгут, включает *подготовку фруктово-ягодной части сырья, дозирование, смешивание компонентов (фруктово-ягодное пюре, сахар, патока) и уваривание*. К фруктовой начинке добавляют экстракты и соки из ЛРС.

Подготовка фруктово-ягодного сырья заключается в десульфитировании обработкой паром консервированных диоксидом серы заготовок. Затем плодово-ягодная мякоть (пульпа) передается в протирочную машину.

Протертое пюре подается в смеситель. В этот же смеситель вводят сироп. Полученная рецептурная смесь с содержанием влаги 42% подается в змеевик-

вый варочный аппарат (колонка непрерывного действия), где уваривается до содержания влаги 16–30 %. Из пароотделителя вторичный пар отсасывается вентилятором или при уваривании под вакуумом поступает в конденсатор. При уваривании начинка стерилизуется. Наблюдается потемнение начинки, что может быть следствием образования меланоидиновых веществ в результате реакции азотистых соединений пюре с сахаром. Уваренная начинка стекает в темперирующий сборник, где охлаждается до температуры 58–70 °С.

После охлаждения начинка насосом перекачивается в смеситель, где смешивается с лекарственным веществом, густым или сухим экстрактом, сухим соком и ароматизатором и подается по мере необходимости в начинконополнитель карамелеобкаточной машины.

Стандартизацию карамели проводят по следующим параметрам: внешний вид, запах, цвет, идентификация, однородность содержания, кислотность, влагосодержание, содержание сухих веществ, средняя масса, содержание действующих веществ в одной карамели, массовая доля редуцирующих веществ (не более 23 %), массовая доля золы, нерастворимой в 10 % растворе кислоты хлороводородной, микробиологическая чистота.

В форме карамели применяются преимущественно антисептические (в том числе растительного происхождения), противомикробные и противогрибковые средства. В Украине разработана лечебно-профилактическая карамель с сухим соком калины.

ЛЕДЕНЦЫ – твердая лекарственная форма, содержащая одну дозу одного или больше действующих веществ в ароматизированной, подслащенной основе, которую необходимо рассасывать для преимущественно местного действия в полости рта и горле. Они производятся с антибактериальными, противокашлевыми, отхаркивающими, бронхолитическими, противоаллергическими, противокариозными средствами, эфирными маслами, медом, солями цинка и т.д.

Леденцы могут быть получены формованием или прессованием.

Формованные леденцы (прозрачные карамели) готовят из леденцовой карамельной массы, получаемой увариванием сахарного сиропа с кукурузной, крахмальной патокой или инвертным сиропом до содержания влаги 1–3 % подобно получению карамели. В отличие от карамели леденцы производят из сплошной карамельной (леденцовой) массы, в которой

равномерно распределены лекарственные вещества. Леденцы полупрозрачны, а карамель чаще всего содержит начинки. Процесс производства леденцов менее трудоемкий.

В большинство содержащих лекарственное вещество леденцов в качестве вспомогательных веществ помимо сахара и патоки входит кристаллическая кислота, краситель и ароматизатор. Некоторые леденцы могут содержать консерванты.

Кислоты, такие как лимонная, яблочная и винная, добавляются в леденцы, чтобы придать им приятный кисловатый вкус, а также с целью изменения рН для поддержания стабильности лекарственных веществ, увеличения биодоступности цинка из цинкосодержащих леденцов. Патока имеет рН 5,0–6,0. Добавление слабой органической кислоты для улучшения вкуса понижает рН до 2,5–3,0, при котором некоторые субстанции показывают максимальную стабильность. В случае необходимости, некоторые лекарственные средства могут быть стабилизированы доведением рН до 7,0–8,0 слабым основанием, например, карбонатом кальция. Добавление кислот в леденцы не лишено недостатков: чрезмерное применение кислых леденцов может привести к увеличению существующего кариеса, а низкая величина рН (2,6–3,7) способствует выведению кальция и фосфора из гидроксиапатита тканей зубов.

Технологический процесс приготовления формованных леденцов состоит из следующих стадий: *приготовление карамельного сиропа; получение леденцовой массы; охлаждение и обработка леденцовой массы; формование леденцов; охлаждение леденцов; фасовка и упаковка.*

Карамельный сироп влажностью 13–16 % можно готовить разными способами. Наибольшее распространение получил способ растворения сахара в водно-паточном растворе под давлением. При повышении давления смесь нагревается до более высоких температур. Этим достигается сокращение продолжительности процесса растворения сахара в малом количестве воды и не возникает глубокое разложение сахара до редуцирующих сахаров (глюкозы и фруктозы), увеличение массовой доли которых снижает качество приготавливаемой из сиропа леденцовой массы. Чем больше количество редуцирующих веществ, тем масса, и соответственно готовые леденцы, гигроскопичнее.

Просеянный и пропущенный через магнит сахар из бункера ленточным дозатором непрерывно дозируется в смеситель-растворитель, представляющий собой горизонтальный цилиндр с паровой рубашкой. Сюда же непрерывно закачиваются насосами-дозаторами подогретые до 65 °С патока и до 45 °С вода. На каждые 100 кг сахара вводят 50 кг патоки и 15,8 л воды. Внутри смесителя параллельно расположены два горизонтальных вала с лопастями, установленными под определенным углом. Валы, вращаясь один на встречу другому, интенсивно перемешивают смесь по всей длине смесителя и передвигают ее к выходу. Из смесителя кашицеобразная масса, содержащая кристаллы сахара, попадает в сборник и непрерывно закачивается насосом-дозатором в змеевик варочной колонки, обогреваемый паром. В змеевике создается избыточное давление в пределах 100–200 кПа в результате гидравлического сопротивления змеевика и за счет диафрагмы, установленной на выходе змеевика из варочной колонки. Сахар растворяется за 90 с. Температура сиропа повышается до 105 °С, вода испаряется и получается карамельный сироп с массовой долей сухих веществ не ниже 84 %, который поступает через фильтр в сборник, откуда шестеренным насосом подается на следующую стадию.

Получение леденцовой массы. Для уваривания карамельного сиропа до леденцовой массы используют змеевиковый вакуум-аппарат непрерывного действия, который состоит из трех основных частей: греющей (варочная колонка), выпарной (выносная вакуум-камера) и сепаратор-ловушка. Карамельный сироп из расходного сиропного бака насосом нагнетается снизу в сдвоенный змеевик варочной колонки под давлением 0,4 МПа. Сначала сироп поднимается по виткам внутреннего змеевика, затем переходит по вертикальной соединительной трубе в нижний виток наружного змеевика и движется далее вверх по его виткам. Одновременно в корпус греющей части аппарата через верхний штуцер подается греющий пар, который омывает змеевик и конденсируется. Из змеевика леденцовая масса с температурой около 150 °С переходит по трубопроводу на обогреваемую конусную чашу вакуум-камеры аппарата, в которой продолжается процесс уваривания массы до конечной влажности около 1,0 % благодаря интенсивному испарению влаги в разреженном пространстве. Вторичный пар, выделяющийся из сиропа, устремляется через ловушку в конденсатор смешения, где охлаждается

подаваемой водой и конденсируется. Сепаратор-ловушка предназначена для задерживания частиц леденцовой массы.

Поступающий в конденсатор вторичный пар занимает значительный объем – 1 кг пара достигает объема до 10 м^3 ; при превращении пара в воду 1 кг воды займет объем около $1,0 \text{ дм}^3$. Из-за резкого сокращения объема и создается разрежение в конденсаторе и вакуум-камере. Образующаяся в конденсаторе водовоздушная смесь откачивается поршневым мокровоздушным вакуум-насосом, благодаря чему разрежение постоянно поддерживается.

По мере накопления готовой массы в вакуум-камере ее периодически выгружают. Применение вакуума при варке леденцовой массы позволяет снизить температуру при ее приготовлении. Весь процесс проходит за 1,5–2 мин при разрежении 8–15 кПа. Температура леденцовой массы при выгрузке составляет 110–120 °С, количество редуцирующих веществ повышается только на 5–7 % и находится в пределах 14–18 %.

Охлаждение и обработка леденцовой массы. Наиболее часто леденцовую массу охлаждают до 90 °С в непрерывном потоке на двухвалковой охлаждающей машине. Масса пропускается через вращающиеся в разные стороны валы и в виде ленты скользит по наклонной охлаждающей плите. Внутри валов машины и между внутренними перегородками плиты циркулирует холодная вода. Для предотвращения прилипания массы валки и плиту предварительно протирают тальком. Также на поверхности массы образуется корочка, которая препятствует адгезии.

В процессе охлаждения в леденцовую массу при помощи дозаторов вводят краситель в виде 5–10 % раствора или пасты, ароматизаторы, эфирные масла, кристаллическую кислоту и лекарственные вещества в виде раствора или суспензии.

Далее массу подвергают проминке (разминанию) на проминальных транспортерах, оборудованных несколькими парами валков, с целью получения пласта с равномерным распределением красителя, кислоты, ароматизатора, действующего вещества, а также удаления крупных пузырьков воздуха. В процессе проминки масса поворачивается опрокидывателями в форме лемеха, складывается, каждый раз проходя между валками. Температура леденцовой массы выравнивается во всем объеме и составляет 75–80 °С.

Формование леденцов. Из леденцовой массы формуют жгут. Чтобы из пластичной массы получить калиброванный жгут определенного сечения, сначала готовят карамельный батон конической формы на карамелеобкаточных машинах, а затем из вершины конуса вытягивают карамельный жгут при температуре массы 70–80 °С. Для вытягивания и калибровки жгута применяют жгутовывтягиватели.

Карамелеобкаточная машина имеет обогреваемый корытообразный корпус, вдоль которого расположены вращающиеся веретена, формирующие и обкатывающие карамельный батон в форме усеченного конуса, ось которого имеет уклон к месту выхода жгута.

Жгутовывтягиватели оснащены роликами, расположенными последовательно один за другим и понемногу уменьшающими диаметр жгута. На ободе роликов имеется желоб, в разрезе представляющий собой полуокружность. Желоба оставляют просвет, через который и проходит вытягиваемый жгут.

Для поштучного изготовления леденцов жгут направляется на карамелеформирующие машины. Основной частью ротационной карамелеформирующей машины является зубчатый диск, снабженный откидными ножами. Ножи расположены по всей окружности диска. При вращении ротора ножи постепенно прижимаются к диску и делят карамельный жгут на отдельные леденцы так, что каждый леденец оказывается в своей ячейке-камере. В каждую камеру с двух сторон перпендикулярно к плоскости ротора прижимаются штампы, которые придают леденцу определенную форму. После формования ножи и штампы отходят и освобождают отформованные леденцы, поступающие далее на охлаждающий транспортер. Леденцы охлаждаются воздухом до температуры около 35 °С до полного затвердевания и поддаются калибровке.

Для создания защитного слоя, предохраняющего леденцы от влияния влаги, и придания блеска их поверхности могут применять глянецвание, которое проводят также, как и в процессе изготовления таблеток, покрытых оболочкой.

Леденцы хранят в помещении с контролируемой атмосферой при температуре 15–20 °С и относительной влажностью 25–35 % до получения разрешения отдела контроля качества на фасовку и упаковку.

В последние годы расширилось производство леденцов для больных сахарным диабетом, не содержащих сахарозы и не вызывающих кариес. Вместо сахара производители используют сорбит, ксилит, маннит, низкокалорийный углевод нового поколения "Изомальт" от компании BENEО-Palatinит (Германия), получаемый из свекольного сахара.

Прессованные леденцы отличаются от обычных или жевательных таблеток, только более медленной растворимостью при рассасывании. Большинство лекарственных веществ имеют горький вкус и неприятный запах, что учитывается при разработке состава леденцов.

В производстве прессованных леденцов может использоваться как прямое прессование, так и влажная или сухая грануляция. Однако, предпочтительным методом является влажная грануляция с использованием пролонгирующих связывающих веществ и без добавления разрыхлителей, так как леденцы должны не распадаться, а медленно растворяться.

Качество леденцов зависит от размера гранул, их влагосодержания. Переувлажнение в процессе влажной грануляции чаще всего приводит к образованию более твердых гранул после сушки, которые могут иметь плохую прессуемость, из-за чего получаемые таблетки-леденцы будут малостойкими к раздавливанию, что недопустимо для леденцов. Из-за меньшей степени деформации из таких гранул прессуются леденцы с ощущением зернистости во рту при рассасывании.

Таблетки-леденцы обычно производятся диаметром более 12,5 мм, с плоской поверхностью и фаской, массой более 700 мг и высокой стойкостью к раздавливанию (более 150 Н).

В качестве связывающих веществ применяются желатин (в виде теплого 10%-ого водного раствора), аравийская камедь и гуаровая смола (в виде водного растительного клея).

Наполнителями прессованных леденцов чаще всего являются сахароза, декстроза, маннит и сорбит специальных сортов, предназначенных для таблеток. В состав леденцов также включают ксилит как относительно сладкое вещество, которое не вызывает кариес. Лактоза, из-за ее очень низкой сладости (15 % сладости сахарозы), используется редко, потому в этом случае требуется добавка большего количества искусственного подсластителя.

Часто сладости сахара бывает недостаточно для маскировки горечи или кислоты многих лекарственных веществ. Поэтому в леденцах применяются искусственные подсластители, которые имеют сладость намного выше, чем у сахарозы, что позволяет использовать их концентрации менее 1 %.

Смазывающие вещества, которые обязательно входят в состав прессованных леденцов, могут иногда влиять на фармакологическую эффективность лекарственных веществ. Так, например, стеарат магния уменьшает эффективность цетилпиридиния хлорида, поэтому концентрация антифрикционного вещества в этих леденцах должна быть не больше 0,3 %.

Параметры, контролируемые в процессе производства леденцов. При получении твердых леденцов контролируют скорость движения механизмов подачи патоки и сахара, температуру, давление пара и давление в аппаратах, время процессов; влагосодержание основы леденца, процент редуцирующих сахаров, рН, массу серии готовой продукции, среднюю массу и размер леденцов. Для прессованных леденцов определяют фракционный состав частиц, влагосодержание, текучесть, однородность смеси, массу леденца, ее высоту, стойкость к раздавливанию, истираемость и т.д.

Контроль качества готовой продукции. Дополнительно к тестам контроля качества таблеток испытание леденцов включает *тест на зернистость*, который заключается в частичном растворении леденца под проточной водой до удаления от одной трети до половины, после чего при протирании между большим и указательным пальцами не должны ощущаться отдельные частицы на поверхности леденца. Тест «Распадаемость» не проводится. При описании теста «Растворение» должно быть указано минимальное и максимальное время растворения.

Стабильность. Помимо химических и физико-механических показателей стабильности для леденцов важным является сохранение органолептических характеристик. Объективных методов определения стабильности аромата не существует, а для субъективного метода, такого как дегустация, требуется группа дегустаторов для получения надежных данных. Поэтому для анализа химических соединений ароматизатора используется газовая хроматография.

Номенклатура леденцов на фармацевтическом рынке Украины незначительна: «Ринза Лорсепт» (комбинированный антисептический препарат для местного применения при инфекционных заболеваниях горла), «Трависил» (пре-

парат для разжижения и выведения мокроты из дыхательных путей, контроля кашлевого рефлекса), «Стрепсилс плюс» (комбинированный антисептический препарат с местным анестезирующим действием) и др.

ПАСТИЛКИ (лат. *pastillae*; англ. *pastille*) – твердая ЛФ, получаемая путем формования пластичной смеси лекарственных веществ с основой, содержащей вспомогательные гелеобразующие вещества (желатин с глицерином, гуммиарабик с сахарозой и др.), предназначенная для применения на слизистые оболочки рта и глотки, реже – для приема внутрь. Благодаря пластичности могут разжевываться. Пастилками иногда называют некоторые формованные леденцы.

Они часто содержат ароматизирующие и вкусовые добавки, бывают покрыты сверху сахарной глазурью. Существуют пастилки с сахаром или его заменителем. В состав пастилок включают, как и в случае карамели, в основном антисептические средства, а также витамины или отхаркивающие средства.

Различают *пастилки для рассасывания* и *пастилки жевательные*.

Пастилки, приготовленные на основе природных загустителей-гидроколлоидов (гуммиарабика, желатина, трагаканта и т.п.) известны как **гумми-пастилки**. В гумми-пастилки дополнительно вводятся гидрированные жиры, парафин, кислота стеариновая, корригенты вкуса, цвета и запаха, эфирные масла. Наиболее часто при получении пастилок используется гуммиарабик, который обеспечивает равномерное таяние пастилок в ротовой полости. Отсюда происходит название пастилок – «гумми-пастилки».

Технология гумми-пастилок состоит в растворении водорастворимых природных и синтетических полимеров (например, гуммиарабика, желатина) в воде с образованием высококонцентрированных гелей или растворов с большой вязкостью. В реактор с раствором гидроколлоида добавляют корригенты, красители и другие добавки и перемешивают. В полученном растворе эмульгируют или суспендируют действующее вещество с помощью мешалки с частотой вращения 120 об/с в течение 5–10 мин. Далее массу помещают в специальные «опудривающие» формы, которые получены путем выдавливания углублений на подготовленной поверхности из сахарной пудры с помощью штамповочного устройства. После выливания в формы и затвердения масса не соединяется с сахарной пудрой. Далее пастилки сушат при температуре 30–40 °С в течение 3–4 суток до остаточной влажности 10 %, очищают от пудры и фасуют в упаковку из целфлена и т.п.

Контроль качества гумми-пастилок проводят по следующим показателям: *описание, идентификация, растворимость, однородность содержания в одной пастилке, количественное содержание действующего вещества, микробиологическая чистота.*

В форме пастилок выпускают лекарственные препараты, применяемые при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей: «Септолете», «Доктор Мом», «Бронхостоп», «Эхинацин мадаус капсеты», «Исла-Минт», «Исла-Моос», «Анзибел», а также комплекс поливитаминов для детей «Киндер биовиталь ведмежуйки с витаминами» и др.

РЕЗИНКИ ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ – твердая дозированная лекарственная форма в виде подушечек или пластин с основой, состоящей главным образом из резины, предназначенная для жевания. Эластичная масса резинок содержит одно или несколько действующих веществ, которые высвобождаются при жевании, оказывая местное в полости рта или системное действие после всасывания через слизистую оболочку щек и желудочно-кишечного тракта.

Жевательные резинки приобретают все большую популярность как лекарственная форма, хотя еще не получили широкого распространения. В настоящее время выпускаются резинки с соединениями фтора для профилактики кариеса, хлоргексидином как местным антисептиком, никотином для заместительной терапии никотиновой зависимости, ацетилсалициловой кислотой, кофеином, витаминами, макро- и микроэлементами.

К преимуществам данной лекарственной формы следует отнести: удобство применения, отсутствие необходимости запивания водой; возможность пролонгирования высвобождения лекарственных веществ; использование для системной доставки лекарственных средств, которые разрушаются в ЖКТ и печени (хорошо растворимые в воде и липидах действующие вещества всасываются слизистой оболочкой рта и непосредственно поступают в кровь); поступление лекарственных веществ в ЖКТ в растворенном или суспендированном виде в слюне и, соответственно, в биодоступной форме.

К недостаткам жевательных медицинских резинок относится возможная адгезия к зубным протезам, коронкам; боль в жевательных мышцах. Лекарственные средства в виде жевательных резинок не назначают людям, склонным к аллергическим реакциям на ароматизаторы и подсластители.

Основа резинок включает смесь эластомеров, пластификаторов, смягчителей, антиоксидантов, наполнителей, ароматизаторов и вкусовых добавок. В основу могут добавляться красители.

Безвкусные натуральные или синтетические эластомеры обеспечивают эластичность и когезию резинкам. Чаще используются синтетические эластомеры, такие как полиизобутилен и бутилкаучук.

В качестве пластификаторов применяются смолы, которые придают соответствующую пластичность эластичной резиновой основе, служат также жевательными и связывающими веществами для эластомеров и наполнителей, снижают прилипание резинки к зубам и разделение ее на кусочки в процессе жевания. Используются натуральные смолы, имеющие слабый вкус и хорошую стабильность, например, глицероловые эфиры из смолы сосны, и синтетические – низкомолекулярный поливинилацетат марки А.

Для смягчения смеси и придания ей необходимых жевательной консистенции и ощущения во рту применяются эмульгаторы и жиры, такие как моноглицериды, диглицериды и частично гидрогенизированные растительные и животные жиры. Эмульгаторы также способствуют поступлению слюны в жевательную резинку в процессе жевания.

Антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферол, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол) добавляются для защиты основы резинок и ароматизаторов от окисления. Наполнители (тальк, карбонаты кальция и магния) придают необходимую текстуру (форму и жесткость) основе резинки.

Частицы действующих веществ, входящих в состав жевательных резинок, должны быть менее 100 мкм для предупреждения неприятного чувства зернистости в течение жевания.

Жевательные медицинские резинки *в виде подушечек* состоят из ядра, получаемого из жевательной основы, покрытого оболочкой из полимеров, восков, подсластителей, сахара, ароматизаторов и красителей. Действующее вещество может входить в состав и ядра, и оболочки.

Процесс производства начинается с размягчения эластомеров при температуре 50–60 °С в смесителе с медленно вращающимися лопастями. Затем добавляются подсластители и сироп. Сироп поддерживает определенную влажность основы и способствует равномерному распределению сахара в ней.

После этого вводятся пластификаторы, смягчители, ароматизаторы, антиоксиданты и лекарственное вещество. Теплая масса из смесителя подается на медленно движущийся охлаждающий ленточный транспортер, который обдувается холодным воздухом. Далее резиновая смесь перемещается к специальной установке, где продавливается через отверстие и подается к ряду роликов, которые прокатывают массу с нанесением защитного слоя. Жгут резинки разрезается на равные части, передаваемые по транспортеру в помещение с контролируемой температурой и влажностью для сохранения стабильности продукции. Выдержанная в течение нескольких дней резинка готова к покрытию оболочкой.

Если лекарственное средство может разрушаться при получении резиновой основы, то оно вводится в процессе покрытия.

В производстве жевательных резинок используется также грануляция и прессование. Фирмой «SPI фарма» (США) выпускается предназначенная для прямого прессования резиновая основа в виде порошка без запаха «Фармагум», в состав которой входят полиолы и сахар.

Для исследования растворения и высвобождения лекарственного вещества из резинок (ГФУ, п. 2.9.25) применяется прибор, состоящий из жевательной камеры, в которую заходит вертикальный поршень, совершающий возвратно-поступательное движение вверх и вниз, и два горизонтальных поршня с круглыми уплотнителями, совершающих возвратно-поступательное и вращательное движение.

В жевательную камеру помещают 20 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,0, среду растворения нагревают до $(37 \pm 0,5)$ °C, устанавливают частоту движения поршней – 60 циклов искусственного жевания/мин. В камеру помещают предварительно взвешенную жевательную резинку и включают прибор. Пуансоны обеспечивают имитацию жевания резинки. Через определенное время прибор выключают и отбирают пробу жидкости для определения количества растворенных действующих веществ. Последовательно проводят определение для шести образцов резинок.

На высвобождение действующего вещества из жевательных резинок влияют время и частота жевания, растворимость лекарственного вещества в среде растворения и состав резинки.

ПЛИТКИ – твердая лекарственная форма, предназначенная для перорального применения, которую изготавливают по типу конфет в виде рельефных плиток, разделенных вдоль и поперек черточками на пластинки. Для получения этой лекарственной формы упаривают смесь молока цельного сгущенного с сахаром и патокой крахмальной, а затем после охлаждения к массе добавляют действующие вещества, вкусовые добавки, ароматизаторы и красители. После перемешивания смесь разливают в формы, охлаждают до температуры +10°C и готовые плитки упаковывают в одноразовую упаковку из полимерной пленки.

Выпускаются плитки «Гематоген» 50 г (ЗАО «НПЦ «Борщаговский ХФЗ»), содержащие альбумин пищевой черный, который представляет собой водорастворимый порошок темно-бурого цвета, полученный фракционированием и распылительным высушиванием стабилизированной, дефибринированной (лишенной фибрина) говяжьей и свиной крови, с использованием форменных элементов крови. Препарат оказывает противоанемическое действие.

Таким образом, во всем мире проведен обширный комплекс работ по совершенствованию технологических принципов получения описанных в данной главе лекарственных форм, и вместе с тем в настоящее время продолжается поиск фундаментальных законов, определяющих различные стадии их изготовления, разрабатываются способы оптимизации физико-химических, фармако-технологических и биофармацевтических свойств.

ГЛАВА 5. МИКРОКАПСУЛЫ

5.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОКАПСУЛ

Микрокапсулирование – это технологический процесс заключения микропорошковых твердых, жидких или газообразных веществ в тонкую оболочку, изолирующую их от внешней среды.

Микрокапсулы имеют вид отдельных частиц или агломератов размером от 1 до 5000 мкм. В медицинской практике наиболее часто применяются микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм. Технология образования оболочек в последнее время достигла столь высокого совершенствования, что позволяет наносить покрытия на частицы размером менее 1 мкм. Такие частицы с оболочкой называют нанокапсулами, а процесс ее образования – *нанокапсулированием*.

Форма микрокапсул определяется агрегатным состоянием их содержимого и методом получения: жидкие и газообразные вещества придают микрокапсулам шарообразную форму, твердые – овальную или неправильную геометрическую форму.

В фармацевтической промышленности микрокапсулирование нашло широкое применение. С его помощью стабилизируют неустойчивые препараты (витамины, антибиотики, вакцины, сыворотки, ферменты), маскируют вкус неприятных лекарственных веществ (касторовое масло, рыбий жир, экстракт алоэ, кофеин, хлорамфеникол, бензедрин), превращают жидкости в сыпучие продукты, регулируют скорость высвобождения или обеспечивают высвобождение биологически активного вещества в нужном участке ЖКТ, изолируют несовместимые вещества, улучшают сыпучесть, создают новые типы продуктов диагностического назначения.

Большинство фармацевтических препаратов производят в микрокапсулированном виде для увеличения продолжительности терапевтического действия при пероральном введении в организм с одновременным снижением максимального уровня концентрации препарата в организме. Этим способом удастся сократить, по крайней мере, вдвое число приемов препарата и ликвидировать раздражающее действие на ткани, вызываемое прилипанием таблеток к стенкам желудка. Гастролабильные препараты заключают в оболочки, устойчивые в кислых средах и разрушающиеся в слабощелочных и нейтральных средах ки-

шечника. Важная область применения микрокапсулирования в фармации – совмещение в общей дозировке лекарственных веществ, несовместимых при смешивании в свободном виде. Микрокапсулированные препараты лучше хранить и удобнее дозировать. В качестве носителей микрокапсулы используют при создании терапевтических систем доставки лекарственных веществ.

5.2. СТРОЕНИЕ МИКРОКАПСУЛ

Микрокапсулы состоят из капсулируемого (инкапсулируемого) вещества и капсулирующего материала. Капсулируемое вещество, называемое содержимым, образует ядро микрокапсул, а капсулирующий материал образует оболочку.

Содержимое микрокапсул (внутренняя фаза или ядро) может составлять 15-99% их массы. Эта величина может колебаться в зависимости от метода и условий получения (температуры, степени диспергирования, вязкости среды, наличия поверхностно-активных веществ), соотношения количеств материала оболочек и капсулируемого вещества и т.п. Внутренняя фаза может представлять собой индивидуальное вещество, смеси, дисперсии или растворы веществ. В состав содержимого микрокапсул может входить инертный наполнитель, являющийся средой, в которой диспергировалось активное вещество, или необходимый для последующего функционирования основного компонента ядра.

Толщина оболочки колеблется от 0,1 до 200 мкм и может быть однослойной или многослойной, эластичной или жесткой, с различной устойчивостью к воздействию воды, органических растворителей и т.д. Толщина стенок микрокапсул уменьшается с увеличением количества инкапсулированного вещества или уменьшения размера микрокапсул.

Оболочки микрокапсул должны хорошо прилипать к инкапсулируемому веществу, обеспечивать герметичность, эластичность, определенную проницаемость, прочность и стабильность при хранении. Для получения оболочек используют значительное количество натуральных и синтетических пленкообразующих соединений, большинство из которых являются инертными в обычных условиях и разрешенными к медицинскому применению. Типичными материалами оболочек являются органические полимеры – белки (желатин, альбумин), полисахариды (декстраны и камеди), воски, парафин, производные целлюлозы (метил-, этил-, ацетил-, ацетилфталил-, нитро- и карбоксиэтилзамещенные), поливиниловый спирт, поливинилацетат, поливинилхлорид, поли-

этилен и другие полиолефины, полиакриламид, полисилоксаны, полималеинаты, полисульфиды, поликарбонаты, полиэфиры, полиамиды, различные сополимеры, а также неорганические материалы – металлы, углерод, силикаты и др.

По растворимости материалы оболочек подразделяют на *водорастворимые* (желатин, гуммиарабик, поливинилпирролидон, полиакриловая кислота и др.), *водонерастворимые* (силиконы, латексы, полипропилен, полиамид и т.п.), *энтеросолюбильные* (зеин, шеллак, спермацет, ацетилфталилцеллюлоза и др.).

Выбор материала оболочек зависит от назначения, свойств и способа высвобождения ядра, а также от выбранного метода микрокапсулирования.

Эти же факторы определяют и строение микрокапсул. Основные типы микрокапсул схематически изображены на рисунке 5.1.

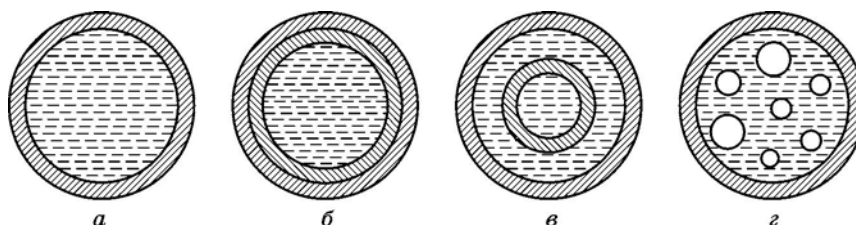


Рисунок 5.1. Строение микрокапсул:

а – с одной оболочкой; б – с двойной оболочкой; в – капсула в капсуле с различным содержимым; г – дисперсия (эмульсия) в микрокапсуле или микрокапсулы в жидкой среде в общей оболочке

Простейшим строением микрокапсул является капсула *с одной оболочкой* (а). Если материал оболочки по каким-либо причинам не может быть нанесен непосредственно на капсулируемое вещество, то производят промежуточное микрокапсулирование этого вещества удобным методом в другой материал. Образующая оболочка имеет *двухслойную или многослойную структуру* (б). При необходимости заключения веществ в общую оболочку возможно изготовление «*капсул в капсуле*» (в и г), когда внутри наружной оболочки в среде одного из веществ помещена одна или несколько микрокапсул другого вещества. Дополнительные компоненты можно также вводить непосредственно в материал оболочек.

5.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБОЛОЧЕК МИКРОКАПСУЛ

В зависимости от свойств и назначения микрокапсул известны 3 варианта оболочек:

Оболочка непроницаема для ядра и окружающей среды. Высвобождение ядра происходит в результате механического разрушения оболочки (растворения, плавления, нагревания, давления, ультразвукового воздействия, разрушение изнутри парами или газообразными веществами, выделяющимися при изменении внешних условий).

Оболочка полупроницаема. Она непроницаема для ядра, но проницаема для низкомолекулярных веществ, содержащихся в окружающей среде (вода, желудочный сок и др.).

Оболочка проницаема для ядра.

Требования к проницаемости оболочки определяются назначением микрокапсул. Для защиты лекарственных веществ от воздействия окружающей среды она должна быть малопроницаемой. Проницаемость оболочки можно регулировать как в процессе микрокапсулирования, так и после его завершения. Один из способов уменьшения проницаемости оболочки – получение многослойных покрытий или дополнительная их обработка (обезвоживание, дублирование и т.д.).

Оболочки микрокапсул непроницаемые для внутренней фазы и окружающей среды обеспечивают прочность и герметичность ядра. Микрокапсулы с подобной оболочкой используют для изоляции друг от друга взаимодействующих компонентов, а также для придания жидким и вязким составам, летучим растворителям новых технологических свойств, например, сыпучести. Такие микрокапсулы стабильны и сохраняют механическую прочность до момента использования.

Технология микрокапсулирования позволяет создать оболочки, непроницаемые для ядра из материалов, растворимых в воде (желатин), в кислой (этилцеллюлоза) или слабощелочной (ацетилфталилцеллюлоза) среде ЖКТ. Содержимое микрокапсул высвобождается в этом случае после растворения оболочки в соответствующей среде.

В случае набухания материала оболочки микрокапсул во внешней среде возможна диффузия низкомолекулярных веществ через поры оболочки, вследствие чего внутри микрокапсулы повышается осмотическое давление, которое, в свою очередь, приводит к разрыву оболочки и высвобождению ядра. Оболочка, проницаемая для веществ, реагирующих с ядром капсулы, способствует их накоплению внутри капсулы за счет абсорбции и адсорбции. Такого рода микрокапсулы могут быть использованы для очистки и разделения химических ве-

ществ. Они удобны как наполнители в хроматографических колонках. Вследствие малых размеров микрокапсулы имеют огромную удельную поверхность, что обеспечивает высокую эффективность разделения.

Если оболочка проницаема для ядра, то при соприкосновении с внешней средой скорость высвобождения вещества проходит за счет диффузии и находится в обратно пропорциональной зависимости от толщины стенок микрокапсулы. Кроме того, скорость высвобождения определяется размером микрокапсул, наличием пор в оболочке и растворимостью вещества во внешней среде. Толщина и пористость оболочки, как правило, задается технологическими параметрами процесса микрокапсулирования.

Часто наличие микропор является браком капсуляции и их стремятся уменьшить, вводя ПАВ, отвердители или пластификаторы. Иногда поры в оболочке создают специально, вводя вещества, выделяющие газы или растворяющиеся во внешнем растворителе. Микрокапсулированное вещество выделяется не сразу, а постепенно, обеспечивая пролонгированный эффект. Диффузия материала ядра микрокапсул подчиняется законам Фика.

Используя декапсулирование путем растворения микрокапсул, подбирают соответствующий материал оболочки и добиваются высвобождение ядра в нужном отделе ЖКТ. Если при этом оболочки имеют разную толщину, то за счет «поочередного» растворения может быть достигнуто пролонгированное действие инкапсулированного вещества. На этом принципе основана декапсуляция лекарственных веществ. В случае если между веществом оболочки и ядром имеются химические связи, то высвобождение его может быть достигнуто разрушением этих связей. Например, если лекарственное вещество связано с полимером фосфатными или эфирными связями, их можно разрушить с помощью ферментов.

Характеристики микрокапсул могут варьировать в широком диапазоне, что позволяет создавать препараты с заданной и контролируемой скоростью действия инкапсулируемых веществ.

5.4. МЕТОДЫ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ

Современные методы микрокапсулирования можно разделить на три основные группы:

- Физические;
- Физико-химические;
- Химические.

Следует подчеркнуть, что такая классификация, в основу которой положена природа процессов, протекающих при микрокапсулировании, достаточно условна. На практике часто используется сочетание различных методов. При выборе метода в каждом конкретном случае исходят из заданных свойств конечного продукта, стоимости процесса, технической оснащенности и других факторов, но главными критериями являются свойства исходного инкапсулируемого вещества.

5.4.1. Характеристика физических методов

Суть физических методов микрокапсулирования заключается в механическом нанесении оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственного вещества. Они выгодно отличаются от других методов микрокапсулирования тем, что в них инкапсулируемое вещество и раствор или расплав оболочки не контактирует до самого момента капсулирования. Благодаря этому, к физическим методам предъявляют менее жесткие требования к всевозможным комбинациям инкапсулируемого вещества и пленкообразующей среды.

Наиболее простым физическим методом микрокапсулирования является **метод дражирования**, при котором твердое лекарственное вещество в виде однородной твердой фракции загружается во вращающийся дражировочный котел и из форсунки покрывается раствором пленкообразователя. Образующиеся микрокапсулы высыхают в токе нагретого воздуха, подаваемого в котел. Толщина оболочки таких микрокапсул зависит от концентрации полимера, скорости пульверизации раствора пленкообразователя и температуры. Микрокапсулы с твердым ядром, полученные методом дражирования, называются микродраже.

При получении микрокапсул с твердым ядром и жировой оболочкой часто используют **метод суспендирования ядер** в растворе или расплаве жирового компонента (воск, цетиловый спирт, стеариновая кислота, моно- и дистеарат глицерина и т.д.), с последующим распылением полученного раствора или суспензии в распылительной сушилке с помощью распылительных устройств (форсунки, диски). При этом частицы капсулируемого вещества покрываются жидкими оболочками, которые затем затвердевают в результате испарения рас-

творителя или охлаждения. Этот метод позволяет получать сухие микрокапсулы размером до 30-50 мкм. Основным достоинством этого метода является возможность проведения непрерывного процесса микрокапсулирования с минимальной агломерацией микрокапсул и сравнительно низкой стоимостью их получения.

Для капсулирования жирорастворимых веществ (например, витаминов) **методом распыления** используют для образования оболочки воск и жиры с температурой плавления от 35 до 65°C.

Процесс **распыления при низкой температуре** считают удобным, но дорогим. Не исключено, что при этом способе может получиться пористая оболочка из-за проникновения кристаллов льда. В качестве пленкообразующих веществ используют натуральные и синтетические высокомолекулярные, гидрофильные и гидрофобные вещества. Широко применяют смолы растительного происхождения (гуммиарабик, трагакант и др.), эфиры целлюлозы, углеводы (крахмал, декстрины, сахароза), гидролизированный желатин. Этим методом фирма «North American Phillips Co» производит микрокапсулирование витаминов, антибиотиков, протеинов. Недостатком метода является потеря летучих компонентов лекарственного вещества, возможность окисления, несплошность покрытия, которая иногда может достигать 20%.

Микрокапсулы с твердым или жидким ядром лекарственных веществ очень часто получают **методом диспергирования** жидкости, содержащей лекарственное вещество и вещество оболочки в несмешивающейся жидкости. Раствор пленкообразователя (водный, спиртовой, на органических растворителях) с лекарственным веществом (гомогенный раствор, суспензия или эмульсия) в виде тонкой струи или капель подается в емкость с работающей мешалкой и несмешивающейся жидкостью (чаще вазелиновое масло). Попадающий в масло раствор диспергируется на мелкие капли, которые охлаждаются и затвердевают. Микрокапсулы отделяют от масла, промывают и сушат. Размер микрокапсул, полученных таким образом, обычно не менее 100-150 мкм. Микрокапсулы подобного вида с твердым ядром называют также микродраже.

Интересным физическим методом микрокапсулирования, который в фармацевтической промышленности имеет огромное значение, является **метод вакуумного осаждения или гальванизации**. При этом методе на твердые части-

цы капсулируемого вещества наносится оболочка из металлического алюминия, серебра, золота, цинка, кадмия, хрома, никеля и др.

Процесс нанесения заключается в превращении металла в пар в вакуумной камере с последующей его конденсацией на поверхности охлажденных твердых частиц капсулируемого вещества. Метод позволяет получать пористые металлические оболочки из термостабильных твердых веществ, выдерживающих высокую температуру технологического процесса и имеющие размеры от 10 мкм до 2,5 см.

При **методе напыления в псевдоожигенном слое** твердые частицы ядра ожижают потоком воздуха или другого газа и напыляют на них раствор или расплав пленкообразующего вещества с помощью форсунок различных конструкций. Затверждение жидких оболочек происходит в результате испарения растворителя или охлаждения, или того и другого одновременно. Таким путем можно капсулировать вещества, в обычных условиях представляющие собой жидкости, но замерзающие в условиях псевдоожигения, или замораживаемые на стадии подготовки к микрокапсулированию. Поскольку в процессе псевдоожигения происходит агломерация частиц и унос мелких частиц, при микрокапсулировании этим способом используют частицы с размером более 200 мкм, а получаемые микрокапсулы обычно имеют еще большие размеры.

При **экструзии** (продавливании) частиц капсулируемого вещества через пленку пленкообразующего материала происходит обволакивание частиц оболочкой. Микрокапсулирование этим способом осуществляют с помощью специальных устройств для дискретной подачи ядра и формирования пленки обволакивающего материала – трубок, снабженных вибратором или клапаном, периодически открывающим отверстие трубки, центрифуг с раздельной подачей капсулируемого и капсулирующего материалов на перфорированную стенку ротора.

Кроме перечисленных методов следует сказать о **методе аэрозольного микрокапсулирования**, который может быть отнесен и к химическому методу, поскольку в его основе могут лежать как химические процессы, так и явления физической коалесценции вещества.

5.4.2. Физико-химические методы

Физико-химические методы микрокапсулирования основаны на фазовом разделении в системе жидкость–жидкость и отличаются простотой аппаратного оформления, высокой производительностью, возможностью заключать в

оболочку лекарственные вещества в любом агрегатном состоянии (твердые вещества, жидкость, газ). Эти методы позволяют получать микрокапсулы различных размеров и с заданными свойствами, а также использовать исключительно широкий ассортимент пленкообразователей и получать оболочки с различными физико-химическими параметрами (толщины, пористости, эластичности, растворимости и др.).

К этой группе методов относят:

1. Коацервацию, которая может быть простой и сложной (комплексной).
2. Осаждение нерастворителем.
3. Образование новой фазы при изменении температуры.
4. Упаривание летучего растворителя.
5. Отверждение расплавов в жидких средах.
6. Экстракционное замещение.
7. Высушивание распылением
8. Физическую адсорбцию.

Процесс микрокапсулирования методом разделения фаз условно можно разделить на четыре стадии, представленные на рисунке 5.2.

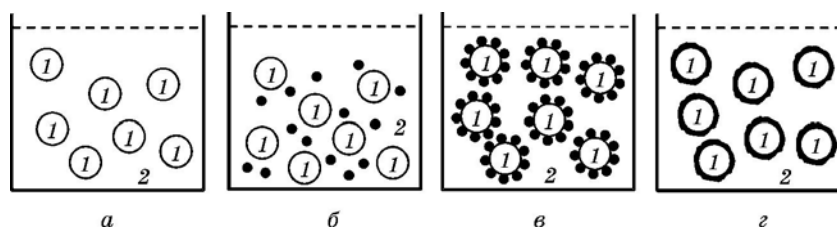


Рисунок 5.2. Схематическое изображение дисперсной системы на различных стадиях микрокапсулирования методом разделения фаз:

а – дисперсия лекарственного вещества в растворе пленкообразующего материала; *б* – стадия образования новой фазы, обогащенной пленкообразующим материалом; *в* – стадия образования оболочек микрокапсул; *г* – стадия обезвоживания оболочек.

При получении микрокапсул этими методами лекарственное вещество диспергируют в растворе или расплаве пленкообразующего вещества. При изменении какого-либо параметра такой дисперсной системы (температура, состав, pH, введение химических добавок и др.) добиваются образования мельчайших капелек (коацерватов) вокруг частиц диспергируемого вещества в виде «ожерелья», затем коацерваты сливаются и образуют тонкую оболочку. Оболочки в последующем подвергают затвердеванию для повышения механической прочности микрокапсул и отделяют их от дисперсионной среды. Повыше-

ние механической прочности оболочек осуществляют и другими способами: охлаждением, испарением растворителя, экстракцией и др.

Один из первых разработанных способов микрокапсулирования основан на явлении *коацервации*. Явление коацервации (от лат. coacervatio – скопление или объединение) заключается в возникновении в водном растворе полиэлектролитов капель, обогащенных растворенным полимерным веществом. Слияние (коалесценция) образующихся капель приводит к разделению системы на два равновесных жидких слоя с четкой поверхностью раздела между ними: слоя с малым содержанием полиэлектролита и слоя с повышенной его концентрацией, называемого коацерватным слоем или коацерватом.

С физико-химической точки зрения явление коацервации обусловлено внутри- и межмолекулярным взаимодействием с участием ионов полиэлектролита или полиэлектролитов, приводящим к изменению конформации макромолекул полиэлектролитов в растворе, степени их гидратации и как следствие – к уменьшению их растворимости.

В качестве пленкообразующего материала в этом случае используют высокомолекулярные коллоидные вещества, способные диссоциировать в водном растворе на ионы, т.е. полиэлектролиты. Макромолекулы полиэлектролитов в водных растворах имеют специфические, конформационные и гидродинамические свойства, отличающие их от обычных недиссоциирующих полимеров. Коллоидные свойства этих веществ обусловлены наличием в их растворах больших кинетических единиц, размер которых достигает $10^{-5} - 10^{-7}$ см.

Исходная коацервационная система может содержать одно высокомолекулярное коллоидное вещество (*простая коацервация*) или, по крайней мере, два (*сложная коацервация*). Простую коацервацию вызывают добавлением неорганических солей и изменением температуры или разбавлением системы, а сложную – последними двумя факторами или изменением pH.

Простая коацервация является результатом удаления водной сольватирующей оболочки из окружения молекулы растворенного полиэлектролита. Сложная коацервация наблюдается при взаимодействии двух и более полимеров, макромолекулы которых несут противоположные заряды, и их взаимной нейтрализации.

Сложные коацерватные системы по физико-химической классификации Бойи и Бунгенберг де Ионга делят на три основных типа:

- Однокомплексные
- Двухкомплексные
- Трехкомплексные

В отличие от простых коацерватов, в которых происходит объединение молекул одного и того же полиэлектролита, образование сложных коацерватов обусловлено взаимодействием между положительным и отрицательным зарядами различных молекул.

При однокомплексной коацервации микроионы одно и того же полиамфолитного соединения притягиваются положительными и отрицательными зарядами друг к другу, что вызывает микроскопические изменения в системе.

В основе двухкомплексной коацервации лежит взаимодействие двух противоположно заряженных соединений, одно из которых является полиэлектролитом. Такая коацервация может происходить в системе с различным сочетанием взаимодействующих компонентов; полиэлектролит – низкомолекулярный ион (поликислота и катион или полиоснование и анион) или поликислота – полиоснование. К ним относятся системы, содержащие желатин (полиамфолит) и гуммиарабик, полиакриловую кислоту (поликислота).

Полиэлектролиты могут быть синтетического и природного происхождения. К *природным* относятся: желатин, казеин, альбумин и альгинаты. Модифицированными полиэлектролитами природного происхождения, используемыми при микрокапсулировании с помощью коацервации, являются производные или модификации желатина, крахмала, целлюлозы (сукцинилжелатин, карбоксиметилцеллюлоза, ацетилфталилцеллюлоза и др.). К *синтетическим полиэлектролитам* относятся полиакриловая кислота, полиакриламид и другие полимеры, содержащие кислотные $[\text{COO}^-$, OSO_3^- , $\text{OPO}_3\text{H}^-]$ или основные $[\text{NH}_3^+$, $\text{NHC}(\text{NH}_2)_2^+$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+]$ группы.

В водном растворе поликислот, благодаря ионизации карбоксильных групп, между мономерными звеньями возникают силы электростатического отталкивания, которое тем сильнее, чем выше степень ионизации, зависящая от pH среды. Степень ионизации может быть повышена при превращении поликислоты в полисоль.

К поликислотам относятся также полимеры биологического происхождения – нуклеиновые кислоты, многие мукополисахариды (гиалуроновая кислота), полисахариды.

Типичным полиоснованием является поливиниламин, ионизация которого в кислой среде осуществляется с захватом протона. Полиоснования, как и поликислоты, сильнее ионизованы в солевой форме (например, хлористого поливиниламмония).

Сочетание кислотных и основных групп в одной цепи приводит к образованию полиамфолитов, составляющих третий класс полиэлектролитов, особенно интересных для микрокапсулирования.

Трехкомплексные коацерваты являются сложными системами, образованными из полиамфолита, поликислоты или полиоснования и низкомолекулярного иона (катиона или аниона).

При микрокапсулировании в среде органических растворителей применяют растворимые в них полимеры, а фазовое разделение вызывают добавлением компонента, уменьшающего растворимость пленкообразующего материала, изменением температуры или упариванием растворителя.

Для микрокапсулирования в расплавах капсулируемое вещество вместе с расплавом полимера диспергируют в жидкости, не летучей при температуре плавления пленкообразующего материала. Образование микрокапсул происходит при условии смачивания частиц капсулируемого вещества фазой расплава, нерастворимого в системе, и в результате **отверждения расплава** при понижении температуры.

Суть способа **высушивания распылением** заключается в разбрызгивании дисперсии капсулируемого вещества в растворе пленкообразующего материала потоком нагретого газа-носителя в специальных установках. Получаемые мелкие капли «затвердевают» в результате удаления растворителя и отверждения оболочек микрокапсул.

Удаление растворителя из оболочек может быть достигнуто не только испарением, но и обработкой другой жидкостью, смешивающейся с растворителем, но не растворяющей пленкообразующий материал. На этом принципе основан **метод экстракционного замещения**, однако, в отличие от метода образования новой фазы путем введения нерастворителя, систему с капсулируемым веществом и раствором полимера в этом случае вводят в нерастворитель в виде предварительно сформированных капель.

Микрокапсулирование, основанное на разделении фаз, осуществляется в реакторах с выпуклым дном и снабженными тихоходными мешалками с устройством для регулирования числа оборотов. При использовании органических

растворителей процесс ведут в атмосфере углекислого газа (под давлением). Для отделения микрокапсул от жидкой среды используют центрифуги и фильтры (нутч-фильтр, рамные фильтр-прессы). Сушка полученных микрокапсул осуществляется на полочных конвективных сушилках или аппаратами с виброкипящим слоем. Одновременно с сушкой в таких аппаратах происходит сепарация микрокапсул по размерам. Иногда сепарацию проводят на двойных вибрационных ситах периодического или непрерывного действия. Еще одним способом сушки микрокапсул является использование адсорбентов (силикагель, дубильные кислоты), а также путем полимеризации – получение плотно сшитых сеток полимеров с «выжиманием» воды из оболочки.

5.4.3. Химические методы

Химические методы микрокапсулирования основаны на образовании защитных покрытий вокруг ядра микрокапсулируемого вещества в результате **полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов**. Процесс протекает в жидкой среде, начальной стадией является получение эмульсии или суспензии. Выбор растворителя материала оболочки определяется плотностью растворителя, его отношением к ядру и компонентам оболочки. Материал оболочки должен адсорбироваться на поверхности диспергированных частичек ядра, иначе полимер и инкапсулируемое вещество будут находиться в дисперсионной среде в виде отдельных составляющих. Полимерную оболочку получают путем полимеризации или поликонденсации мономеров, олигомеров с функциональными группами или полимеризацией предполимеров.

Химические методы получения микрокапсул, основанные на реакции полимеризации, в зависимости от материала оболочки проводят как в водной среде, так и в среде органического растворителя. Используют данные методы для микрокапсулирования как твердых, так и жидких веществ. При капсулировании твердых частиц обычно предварительно прививают инициатор полимеризации на поверхность капсулируемого вещества. При капсулировании жидких веществ методом поликонденсации один из мономеров растворяют в фазе капсулируемого вещества. Для получения менее проницаемых оболочек в состав мономеров вводят сшивающие агенты.

Размеры получаемых микрокапсул можно изменять в широком диапазоне – от нескольких микрон до нескольких миллиметров, с содержанием инкапсулируемого вещества до 99%.

Химические методы микрокапсулирования имеют простое аппаратное оформление, дешевы и производительны. В настоящее время они находятся на различных стадиях развития и совершенствования.

5.5. СТАНДАРТИЗАЦИЯ МИКРОКАПСУЛ

Качество микрокапсул оценивают по следующим параметрам:

- определение органолептических показателей;
- определение фракционного состава;
- определение насыпного объема и насыпной плотности;
- определение сыпучести;
- определение относительной плотности;
- определение скорости высвобождения содержимого из микрокапсул;
- определение качественного и количественного содержания БАВ.

Методики определения перечисленных параметров качества приведены в ГФУ и главе «Таблетки, гранулы, драже ...».

5.6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ НА ОСНОВЕ МИКРОКАПСУЛ

В медицине сами микрокапсулы, как лекарственная форма используются крайне редко, однако их часто включают в состав других лекарственных форм. На основе микрокапсул изготавливают такие лекарственные формы, как эмульсии, суспензии, мази, суппозитории, медулы, спансулы, ретард-таблетки, брикеты, препараты для парентерального применения. Продолжаются исследования по использованию микрокапсул в инъекционных формах, глазных каплях, имплантационных таблетках и в терапевтических системах пролонгированного и направленного действия.

В настоящее время разработаны и предложены для медицинской практики микрокапсулированные вакцины и ферменты, не вступающие в прямой контакт с внешней средой (желудочный сок, кровь и т.д.). Оболочка таких микрокапсул препятствует вредному воздействию на белки и форменные элементы крови, задерживает белковые макромолекулы. Имобилизованные путем микрокапсулирования ферменты, не вызывая иммунологических реакций организма больного, воздействуют на вещества, проникающие внутрь и могут исполь-

зоваться для очистки крови от мочевины, лечения некоторых злокачественных опухолей, лечения ферментной недостаточности и т.д. В последние годы производятся вакцины, антигены, гормоны, инкапсулированные в биodeградируемые оболочки. Такие оболочки не накапливаются в организме, а способны распадаться до соединений, являющихся нормальными метаболитами организма.

Интересной областью применения микрокапсулирования является диагностика заболеваний. В настоящее время выпускают пленки и пасты, содержащие микрокапсулы с жидкими кристаллами некоторых жирных кислот и холестерина, изменяющих окраску в момент их перехода из кристаллического в жидкокристаллическое состояния при нагревании. С помощью таких пленок можно изучать температурное распределение и установление места воспалительных процессов, опухолевых новообразований и других патологий, сопровождающихся интенсификацией кровообращения и повышением температуры.

5.7. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ

В настоящее время диапазон областей практического использования микрокапсулированных веществ очень велик – от медицины до космических исследований. Микрокапсулы используют при изготовлении клеевых материалов, красителей, кормовых продуктов, удобрений, косметических товаров, фотоматериалов, продуктов бытовой химии, магнитных веществ, герметиков для авиастроения, самокопирующей бумаги и т.д.

Микрокапсулирование открывает интересные перспективы использования многих лекарственных веществ, по сравнению с использованием их в виде традиционных лекарственных форм. Так, например, нитроглицерин в таблетках широко применяется как спазмолитическое средство при стенокардии, главным образом для купирования острых приступов спазмов коронарных сосудов. Однако для предупреждения приступов он мало пригоден из-за кратковременного периода действия. В тоже время микрокапсулированный нитроглицерин, обладающий способностью длительно высвобождаться в организме, весьма эффективен при использовании для предупреждения приступов стенокардии при хронической коронарной недостаточности.

Получение микрокапсулированных препаратов пролонгированного действия особенно важно при лечении психических больных, которые даже в условиях стационара отказываются от частого приема лекарств.

Применение микрокапсул не ограничивается только целью медикаментозной терапии. Перспективным направлением в области технологии является получение микрокапсул с растворами белков, микрокапсулированных ферментов, антидотов. Микрокапсулирование позволяет также предохранять ферменты от инактивации в результате образования антител-иммуноглобулинов при инъекционном введении.

Большой интерес представляет применение микрокапсул с полиуретановой оболочкой, содержащих водные суспензии антидотов: активированного угля, ионообменных смол и других соединений, характеризующихся способностью к связыванию и инактивации токсических веществ, образующихся и циркулирующих в крови в процессе различных патологий. Практически единственным средством борьбы до недавнего времени с летальными исходами в таких случаях и при острых отравлениях экзогенными ядами оставался гемодиализ с помощью аппаратов типа «искусственная почка». В результате направленных исследований была создана миниатюрная система очистки крови микрокапсулами благодаря их большой удельной поверхности. При этом кровь освобождается также от аммиака. Подобная система может быть эффективно использована при лечении ряда заболеваний почек.

Достижением фармацевтической индустрии является микрокапсулированные антагонисты некоторых наркотиков с продленным действием в течение 14-17 суток при инъекционном введении в организм. Не требует объяснений, насколько важна сейчас проблема лечения больных с длительным пристрастием к наркотическим веществам.

Перспективной областью микрокапсулирования является создание так называемых «искусственных клеток», т.е. заключение в полупроницаемые оболочки живых клеток со всеми их сложными ферментными системами и органеллами, которые при введении способны корректировать ферментную недостаточность организма, а также оказывать лечебное действие.

Микрокапсулы в качестве носителей используются в терапевтических системах с обратной связью. Основным компонентом такой системы является макромолекулярная полимерная мембрана, регулирующая отдачу и фиксацию лекарственного вещества в зависимости от его содержания в крови. Такая са-

морегуляция осуществляется благодаря тому, что макромолекулы используемого полимера обладают способностью изменять свою конформацию в зависимости от концентрации активного агента в крови. В США разработана подобная система для регулирования содержания инсулина в крови у диабетиков. Специалисты Израиля разработали подкожную систему доставки инсулина, скорость высвобождения из которой регулируется ультразвуковым датчиком, реагирующим на уровень инсулина в крови. Система состоит из полимерной матрицы, инсулина и фермента, способствующего превращению глюкозы в глюкуроновую кислоту.

К настоящему времени созданы препараты на основе наночастиц с нейротропными (фенобарбитал, диазепам), противовоспалительными средствами, инсулином, простагландинами и др. Они также перспективны для применения в онкологии при химиоэмболизации, которая позволяет не только перекрыть артерию, питающую опухоль, но и проводить локальную терапию цитостатиками в течение нескольких дней или недель.

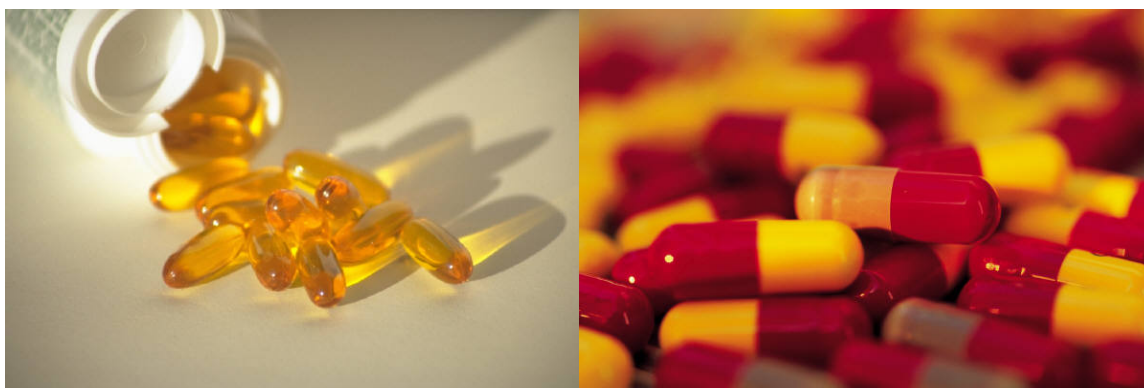
К этой же группе относятся *липидные микросферы* с размером не более 0,2 мкм, которые оказались чрезвычайно полезными для растворимых в липидах лекарств. На их основе разработаны липидные эмульсии, которые используют для внутривенного введения и парентерального питания больных.

Приведенные перспективы развития технологии микрокапсулирования позволяют сделать вывод, что в настоящее время, а особенно в будущем, создание новых лекарственных форм выходит далеко за пределы фармации, так как разработка механических и электронно-механических экстракорпоральных и имплантируемых устройств для регулируемого высвобождения лекарственных веществ требует привлечения специалистов и предприятий электронной промышленности; а исследования по нанокапсулам и липосомальным формам – участия специалистов в области клеточной биологии и биофизики.

Разработка новых технологий микрокапсулирования лекарственных веществ применительно к условиям отечественного производства является актуальной задачей фармацевтической науки. Это позволит выпускать качественные микрокапсулированные препараты, способствующие быстрому выздоровлению и применению их при самых различных заболеваниях.

ГЛАВА 6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

Капсулы (от лат. *capsula* – *футляр или оболочка*) – твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимостью. Это дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственных и вспомогательных веществ (внутреннее содержимое или наполнитель), заключенных в оболочку.



Первые сообщения о капсулах найдены в «Папирусе Эберса», датированном около 1500 годом до н.э. Следующее упоминание относится к 1730 году, когда венецианский фармацевт де Паули изготовил облатированную капсулу с целью спрятать «плохой вкус» чистого терпентина.

Спустя сто лет (1833) в Париже выдан патент фармацевтам François Achille Barnabé Mothes (Моте) и Joseph Gérard Auguste Dublanc (Дюблан), применивших оригинальный способ получения желатиновых капсул, путем погружения кожаных мешочков с ртутью в расплав желатина.

В 1874 году Hubel (Хьюбел) из Детройта сконструировал промышленный аппарат для получения капсул методом погружения, и впервые были получены капсулы в большом количестве. Он также предложил систему нумерации размеров капсул.

В настоящее время капсулированные лекарственные средства приобретают все большее значение. Так, за рубежом среди дозированных лекарственных форм промышленного производства препараты в капсулах занимают третье место после таблеток и ампулированных растворов.

6.1. СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В зависимости от содержания пластификаторов и по технологическому принципу различают два типа капсул: *твердые* (Capsulae durae operculatae) и *мягкие* (Capsulae molles).

Мягкие капсулы получили такое название потому, что наполнитель помещается в мягкую еще эластичную оболочку в процессе их изготовления. Затем капсулы подвергаются последующим технологическим процессам, в результате которых начальная эластичность оболочки может теряться частично или полностью. Такие капсулы имеют цельную оболочку, которая бывает эластичной или жесткой. Иногда в состав оболочки мягких капсул может входить действующее вещество.

Твердые капсулы заполняют после того, как полностью пройдет весь технологический процесс формования, и они приобретут определенную упругость и жесткость. Твердые капсулы имеют двухсекционное строение и могут быть изготовлены заранее, а наполнение их лекарственными веществами осуществляется по мере необходимости.

Капсулы предназначены для перорального, реже для ректального, вагинального и других способов введения. В зависимости от локализации оральные капсулы подразделяются на: *сублингвальные*; *желудочно-растворимые*; *кишечно-растворимые*.

Отдельную группу составляют капсулы с регулируемой скоростью и полнотой высвобождения лекарственных веществ. Капсулы с модифицированным (продолжительным) высвобождением имеют в своем составе или оболочке (или и там и там одновременно) специальные вспомогательные вещества, предназначенные для изменения скорости или места высвобождения действующих веществ.

Кишечно-растворимые капсулы также относятся к средствам с модифицированным высвобождением, которые должны быть устойчивыми к действию желудочного сока и высвобождать вещества в кишечнике. Они могут быть изготовлены покрытием твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой или методом наполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотостойкими оболочками.

Некоторые виды капсул имеют самостоятельные названия:

Тубатины – это специальная детская лекарственная форма, представляющая собой мягкие желатиновые капсулы с «удлиненной шейкой», предназначенные для маленьких детей, не умеющих глотать таблетки. При надкусывании шейки ребенок всасывает содержимое капсул.

Спансула – это твердая желатиновая капсула для внутреннего применения, содержащая смесь микрокапсул (микродраже) с жировой оболочкой и различным временем растворения лекарственных веществ.

Медула – твердая желатиновая капсула, содержащая микрокапсулы с пленочной оболочкой.

В спансулы и медулы можно помещать три, четыре и даже более пяти типов микрокапсул с разной оболочкой и временем высвобождения ядра, а значит пролонгировать действие лекарственных веществ. Спансулы и медулы относятся к капсулам с модифицированным высвобождением действующих веществ.

В последние годы появились научные работы по созданию мягких эластичных капсул для жевания.

Интерес к желатиновым капсулам объясняется их высокой биодоступностью и целым рядом преимуществ: они имеют красивый внешний вид; легко проглатываются; проницаемы для пищеварительных соков; лечебное действие содержимого проявляется через 5-10 минут после введения; оболочка из желатина непроницаема для летучих жидкостей, газов, кислорода воздуха (что очень важно для сохранности легкоокисляющихся средств); заключение в оболочку удобно для отпуска веществ, имеющих красящий эффект или неприятный вкус и запах, поскольку разрушение ее и высвобождение действующих веществ происходит в определенном отделе желудочно-кишечной системы. Поэтому капсулы весьма перспективны для применения в педиатрии и геронтологии.

Как преимущество капсул следует отметить возможность с их помощью улучшать терапевтическую активность действующих веществ, способствовать пролонгированию последних, обеспечивать растворение в определенном отделе ЖКТ, а также ректальное применение. Ректальное применение капсул обусловлено высокой всасывательной способностью слизистой оболочки прямой кишки, что приводит к экономии лекарственного средства, заключенного в оболочку. Ректокапсулы быстрее высвобождают содержимое, не оказывая раздражение на слизистую кишечника.

При производстве капсулированных лекарственных средств соблюдается высокая точность дозирования, так как изготовление их почти полностью механизировано и автоматизировано.

В мягких и твердых капсулах можно капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их влажной грануляции, тепловому воздействию, давлению, как в случае производства таблеток. Кроме того, число факторов, влияющих на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из капсул, значительно меньше, чем у других лекарственных форм.

Широкие возможности назначения лекарственных средств в форме капсул вызвали увеличение их производства и потребление. Количество ежегодно выпускаемых мягких и твердых капсул превысило 250 миллиардов, и они занимают 9 – 12 % номенклатуры препаратов в странах с развитой фармацевтической промышленностью. Темпы роста выпуска препаратов в капсулах значительно опередили аналогичные показатели других лекарственных форм.

Разнообразен ассортимент капсулированных препаратов за рубежом. Помещают в оболочку лекарственные вещества различной химической природы и направленности действия, включая препараты растительного происхождения, витамины, антибиотики и их смеси в разнообразных комбинациях с другими веществами, снотворные, противосудорожные, транквилизаторы, антигельминтные, слабительные, диуретики, анальгетики, сложные витаминные составы с микроэлементами. Особенно разнообразные комбинации ацетилсалициловой кислоты с различными веществами (аскорбиновой кислотой, атропином, барбитуратами, камфорой, фенацетином, эфедрином и др.). Кроме широкого спектра лекарственных и лечебно-профилактических средств, в капсулы инкапсулируют различные пищевые добавки, препараты для ветеринарии, косметические средства (ароматизаторы для ванн, эфирные масла и др.).

В нашей стране номенклатура капсулированных препаратов находится на стадии развития.

6.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Для получения капсул применяют *пленкообразующие* высокомолекулярные вещества, способные давать эластичные пленки и характеризующиеся определенной прочностью: зеин, парафин, жиры и воскоподобные вещества, ме-

тилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтилен, поливинилхлорид, альгинат натрия, соли акриловой кислоты и др.

Одним из наиболее распространенных формообразующих материалов для производства капсул является желатин. Это продукт частичного гидролиза коллагена, образующего главную часть соединительной ткани позвоночных. В основе белковой молекулы желатина лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами, большинство из которых незаменима для организма человека. Основными из них являются: глицин, пролин, оксипролин, глутаминовая кислота, аргинин, лизин. Желатин легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, не токсичен и не оказывает побочных реакций.

В зависимости от длины цепи желатин имеет молекулярную массу от 40 000 до 100 000. Используемый метод гидролиза коллагена определяет природу конечного продукта, названного как желатин марки А (кислотный) и марки В (щелочной), которые отличаются между собой по некоторым физико-химическим показателям. В странах СНГ получают только желатин марки В, а за рубежом – в производстве капсул используют смеси желатинов А и В, получая желатиновую массу с наиболее оптимальными реологическими характеристиками (по показателям прочности, вязкости, рН и др.).

Желатин является неоднородным веществом и представляет собой систему различных фракций, генетически связанных друг с другом и отличающихся лишь различной степенью сложности. Его макромолекула в нормальных условиях имеет форму палочкообразной винтовой спирали, витки которой скреплены водородными связями (α -золь-форма). При повышении температуры водородные связи разрушаются, и спираль плавится, превращаясь сначала в гибкую нить, а затем сворачивается в беспорядочный клубок (β -гель-форма). Переход « $\alpha \rightleftharpoons \beta$ » (спираль \rightleftharpoons клубок) обратим и происходит при изменении температуры. Спиральная форма макромолекулы желатина, существующая при температуре 20-25°C, является причиной структурной вязкости и застудневания растворов. Эти явления исчезают при повышении температуры и, начиная с 35-40°C, растворы желатина имеют свойства ньютоновской жидкости.

Таким образом, характерным свойством желатина (от лат. *gelare* – застывать) является способность его растворов застудневать при охлаждении, обра-

зую твердый гель. На этом свойстве желатина основано изготовление желатиновых капсул.



Для получения стабильной капсульной оболочки в состав желатиновой основы могут входить различные вспомогательные вещества, разрешенные к применению: *пластификаторы, стабилизаторы, консерванты, ароматизаторы, красители и пигменты.*

Для улучшения структурно-механических свойств и обеспечения соответствующей эластичности, увеличения прочности и уменьшения хрупкости оболочек, в состав желатиновой массы вводят *пластификаторы*. С этой целью используются многие вещества, из них наиболее популярными являются глицерин, сорбит, ПЭО-400, полиэтиленгликоль, полипропилен, полиэтиленсорбит (3-15%) с оксиэтиленом (4-40%), гексантропол и др. Для получения твердых капсул желатиновая масса содержит небольшое количество пластификаторов (0,3 – 1,0%), для мягких – их количество увеличивается до 20 – 40%. В ряде случаев желатиновые капсулы становятся более устойчивыми при частичной или полной замене в составе оболочки глицерина сорбитом, ПЭО-400 или другими пластификаторами.

Среди недостатков желатиновых капсул можно отметить высокую чувствительность к влаге. Это требует соблюдения определенных условий их хранения. Для преодоления этого недостатка предложен способ изготовления капсул, где вместо желатина используется зеин и другие пленкообразующие вещества, устойчивые к воздействию влаги.

С этой же целью на желатиновые капсулы наносят покрытия, которые надежно защищают оболочки от действия влаги, одновременно не препятствуя

быстрому разрушению их в желудке. К таким пленкообразователям относятся парааминобензоаты сахаров, аминокислоты, производные целлюлозы.

Желатиновая масса является прекрасной средой для размножения микроорганизмов. Для обеспечения антимикробной устойчивости оболочек в состав массы вводят *консерванты*: смесь салициловой кислоты (до 0,12%) с калия (натрия) метабисульфитом (до 0,2%), кислоту бензойную и натрия бензоат (0,05-0,1%), нипагин (0,1 – 0,5%).

В состав капсульной основы иногда вводят *водопоглощающие* агенты для предотвращения возможности поглощения влаги из оболочки капсулы гигроскопичными веществами, которые инкапсулируют в них. Для этой цели рекомендуется использовать полипептиды, олигосахариды, производные крахмала и некоторые другие вещества.

Для придания капсулам привлекательного товарного вида или предохранения активных веществ от фотохимических реакций в состав желатиновой основы вводят *корректирующие* вспомогательные вещества. Иногда в желатиновую основу добавляют ароматизирующие вещества (эфирные масла, фруктовые эссенции, этилванилин 0,1%), придающие капсулам приятный запах. Добавление веществ сладкого вкуса (сахарный сироп, сахароза, глюкоза и других) улучшает вкус капсул при проглатывании. Для окраски оболочек капсул применяют красители, разрешенные к медицинскому применению: эозин, эритрозин, кислотный красный 2С, тропеолин 00, индиготин, индиго, окрашенные сахара (руберозум, флаворозум, церулезум), а также разнообразные их сочетания. Из пигментных красителей используют оксиды железа, белый пигмент двуокись титана, который окрашивает капсулы в белый цвет, делая их одновременно непрозрачными.

Капсулы, предназначенные для заполнения светочувствительными веществами, должны быть непрозрачными. Установлено, что в дополнение цвета капсул: красный, черный, зеленый, голубой, оранжевый и коричневый наиболее подходят для защиты веществ от воздействия света. Некоторые производители применяют природные красители (карминовая кислота, хлорофилл и другие), малая токсичность которых позволяет использовать их без ограничений в большинстве стран мира. С добавлением или без добавления титана диоксида они могут использоваться в числе натуральных оттенков как прозрачных, так и непрозрачных. Комбинации натурального желатина с натуральными красителями особенно подходят для активных средств с натуральной основой. Но при-

родные красители имеют существенные недостатки: низкая красящая способность, малая стойкость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению рН и температуры.

В зависимости от используемых красителей и пигментов капсулы подразделяют на следующие группы:

- натуральные прозрачные;
- окрашенные прозрачные;
- окрашенные непрозрачные;
- двухцветные прозрачные и/или непрозрачные;
- сочетание прозрачных и непрозрачных частей.

Цвет – один из наиболее надежных способов идентификации лекарств, однако он не должен нести в себе фактор риска. Как показывает практика, многие пациенты соотносят соответствующий цвет с определенным фармакологическим эффектом. Цвет может снижать или усиливать лечебный эффект в зависимости от реакции пациента на цвет. Эти открытия были подтверждены и расширены группой американских ученых. Исследования показали, что определенные цвета имеют большую степень ассоциативности со специфическими показаниями. Так, желтый, оранжевый и лавандовый оттенки имеют психостимулятивный эффект и поэтому подходят для антидепрессантов; белый – часто ассоциируется с облегчением боли. Однако некоторые цвета (серый, темно-синий, светло-зеленый) не могут быть точно распределены по назначениям препаратов. В этом случае используется цвет, не способный усиливать любое специфическое повышение эффективности лекарственного средства.

Для предотвращения растворения капсул в желудке и получения кишечнорастворимой формы в фармацевтической промышленности используются кислотоустойчивые пленочные покрытия из ацетофталата целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата декстрина, лактозы, маннита, сорбита, воскоподобных веществ. За рубежом широко используют сополимеры акриловой кислоты с винилацетатом. На основе сополимеров алифатических эфиров акриловой и метакриловой кислот разработаны покрытия, растворимые в желудке или кишечнике. В последние годы наиболее часто используют метод нанесения кишечнорастворимого пленочного покрытия на гранулы, микрокапсулы или pellets. Для придания капсулам пролонгированных свойств применяют технологические приемы введения специальных ингредиентов в составы наполнителей. Обычно используют комбинации веществ, препятствующих быстрому высво-

бождению действующих компонентов, среди которых наиболее часто встречаются акриловые полимеры, производные целлюлозы и другие вещества.

В качестве растворителей для лекарственных веществ, выпускаемых в мягких желатиновых капсулах, кроме различных масел, применяют высшие спирты и сложные эфиры (этилолеат, этилбензоат, моноолеат, полиэтиленгликоли и др.).

6.3. ПРОИЗВОДСТВО ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

Производство желатиновых капсул является сложным технологическим процессом и проходит по схеме, изображенной на рисунке 6.1



Рис. 6.1. Схема технологического процесса получения различных видов желатиновых капсул

В производстве желатиновых капсул большое внимание уделяется качеству и технологии приготовления желатиновой массы – основы для получения капсул. Она должна обладать определенными физико-химическими свойствами, которые зависят от качества желатина, состава капсульной основы и способа ее приготовления.

В настоящее время существуют два метода приготовления капсульной основы: *с процессом предварительного набухания и без набухания желатина*.

В первом методе желатин в реакторе заливают холодной водой с температурой 15 – 18°C для набухания в течение 1,5 – 2 часов. Набухший желатин расплавляют при температуре 45 – 75°C в зависимости от его концентрации, при работающей мешалке в течение 1 часа. Реактор должен быть снабжен водяным кожухом с автотерморегулированием.

После растворения желатина добавляют консерванты, пластификаторы и другие вспомогательные вещества, продолжая перемешивание в течение 0,5 часа. После отключения мешалки и обогрева желатиновую массу оставляют в реакторе в течение 1,5 – 2 часов с подключением вакуума для удаления из массы пузырьков воздуха. Приготовленную массу фильтруют и передают для стабилизации в термостатирующую емкость с контролируемой температурой, выдерживая при температуре 45 – 60°C (в зависимости от концентрации желатина) в течение 2,5 – 3 часов. Перед началом капсулирования контролируют величину вязкости.

Такая технология связана с высокой концентрацией желатина и обычно применяется для получения мягких капсул методом прессования.

Для приготовления желатиновой массы без набухания в закрытый реактор, снабженный водяной рубашкой, автоматическим регулятором температур и лопастной мешалкой, вносят рассчитанный объем воды очищенной и нагревают до 70 – 75°C. В нагретой воде последовательно растворяют консерванты, пластификаторы и другие вспомогательные вещества, после чего загружают желатин при включенной мешалке. Перемешивают до его полного растворения. Далее поступают так же, как при получении массы с процессом набухания желатина, контролируя временные параметры растворения желатина, работы мешалки и стабилизации желатиновой массы.

Процесс капсулирования проходит в условиях термостатирования желатиновой массы при постоянной температуре 40 – 45°C.

6.4. МЯГКИЕ ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ

Мягкие желатиновые капсулы могут иметь сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без него (рис. 6.2). Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью от 0,1 до 1,5 мл. Шовные мягкие капсулы могут вмещать до 7,5 мл содержимого (ароматизаторы для ванн). В них инкапсулируют вязкие жидкости, масляные растворы, пастообразные лекарственные вещества, текучие суспензии, не вступающие во взаимодействие с желатином. Содержимое капсул может состоять из одного или более лекарственных веществ с возможным введением различных вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению.

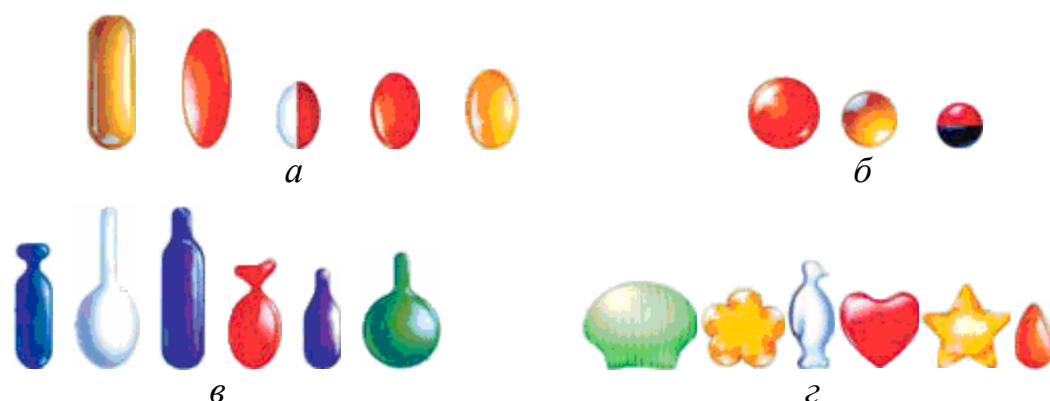


Рис. 6.2. Виды мягких желатиновых капсул:

а – цилиндрические и овальные; *б* – сферические; *в* – тубатины; *г* – специального назначения

Изготовление мягких желатиновых капсул в промышленных условиях производится двумя методами: капельным и прессованием.

Капельный метод. Капельный метод получения мягких желатиновых капсул впервые предложен фирмой «Globex» («Глобекс»). Этот метод основан на явлении образования желатиновой капли с одновременным включением в нее жидкого лекарственного вещества, что достигается применением двух концентрических форсунок (рис. 6.3).

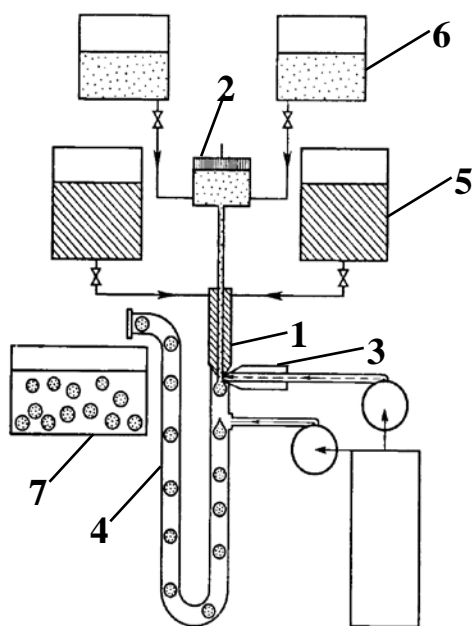


Рис. 6.3. Процесс получения капсул капельным методом на автомате «Mark». *Объяснение в тексте.*

Расплавленная желатиновая масса (5) поступает по обогреваемому трубопроводу в жихлерный узел (1), представляющий собой коническую трубчатую форсунку, откуда выталкивается, образуя «полую каплю». Одновременно через дозирующее устройство (2) подается лекарственное средство (6), заполняющее капсулу в результате двухфазного концентрического потока. С помощью пульсатора (3) капли отрываются и поступают в охладитель (4), представляющий циркуляционную систему для формирования, охлаждения и перемешивания капсул.

Сформированные капсулы попадают в охлажденное вазелиновое масло (14°C), претерпевая круговую пульсацию, приобретают строго шарообразную форму (7). Капсулы отделяют от масла, промывают и сушат в специальных камерах (скорость воздушного потока 3 м/с), что позволяет быстро удалять влагу из оболочки капсулы.

Метод характеризуется полной автоматизацией, высокой производительностью (28-100 тыс. капсул/ч), точностью дозирования лекарственного вещества ($\pm 3\%$), гигиеничностью и экономичностью расхода желатина. [*Видео*](#)

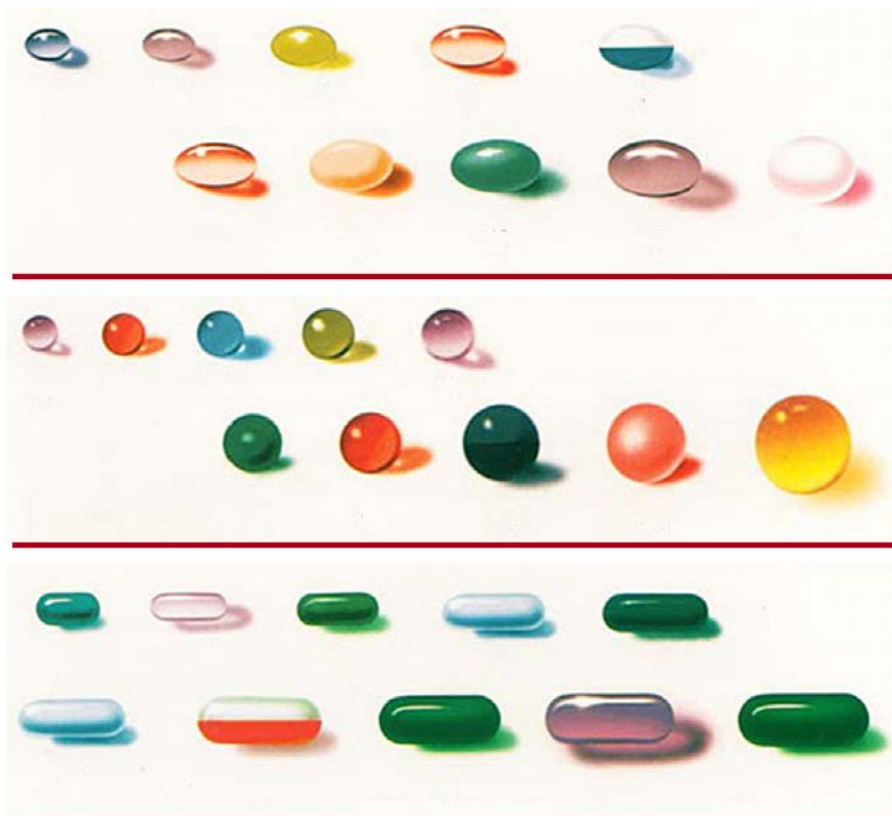
Несмотря на многие преимущества, данный метод не может быть универсальным, ограничиваясь как размерами капсул – от 300 мг до микрокапсул, так и содержимым (плотность и вязкость содержимого должно быть близким к маслу).

Капельный метод является очень удобным для капсулирования жирорастворимых витаминов А, Е, D, К и неводных растворов нитроглицерина, вали-

дола, ментола и др. Капсулы, получаемые капельным методом, легко узнаются по правильной сферической форме и отсутствию на них шва.

В настоящее время в странах СНГ для получения мягких желатиновых капсул капельным методом используют оборудование фирмы «Leiner» (Англия), «Interfarm Bussum» (Голландия), «Lucky Gold Star» (Корея), Российского предприятия МГП «Гранула» и др.

Метод прессования. Принцип метода заключается в получении желатиновых лент, из которых штампуют капсулы. Полученные таким способом капсулы имеют горизонтальный шов.



Виды капсул, полученных методом прессования

Американская фирма «Parke, Davis & Co» впервые начала выпускать мягкие капсулы методом прессования (штампования). Первоначальные конструкции состояли из матриц, соответствующих половине капсулы. Готовую желатиновую ленту помещали на нагретую матрицу. Лента слегка подплавлялась и выстилала углубление матрицы, в которое поступало лекарственное вещество. Сверху помещалась вторая желатиновая лента и накрывалась верхней матрицей. Обе матрицы соединяли и помещали под пресс, где формировались капсулы со швом по периметру (рис. 6.4). Однако такие машины имели ряд недостатков и были малопродуктивными.

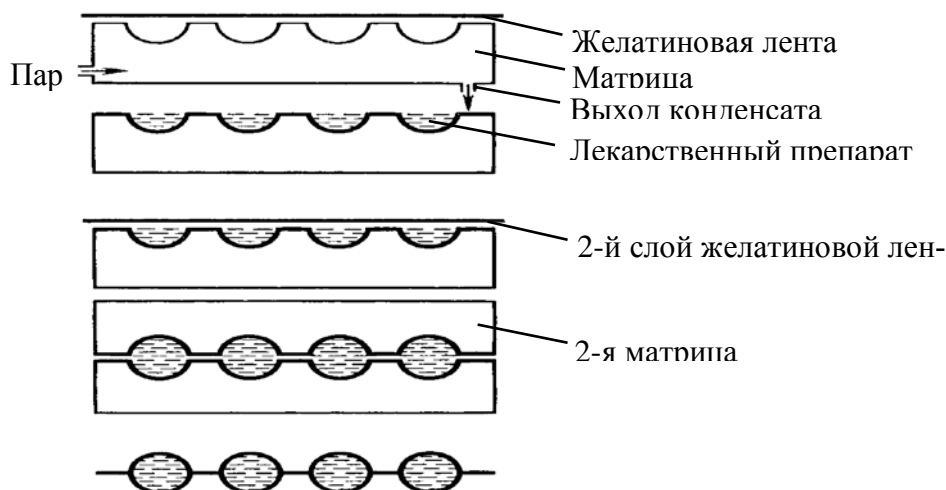


Рис. 6.4. Процесс получения капсул методом прессования.

Американский инженер Роберт Шерер предложил горизонтальный пресс заменить двумя противоположно вращающимися барабанами, снабженными матрицами (рис.6.5). Две непрерывные желатиновые ленты, получаемые путем пропускания через систему охлажденных роликов (валов), подаются на вращающиеся барабаны с противоположных сторон.

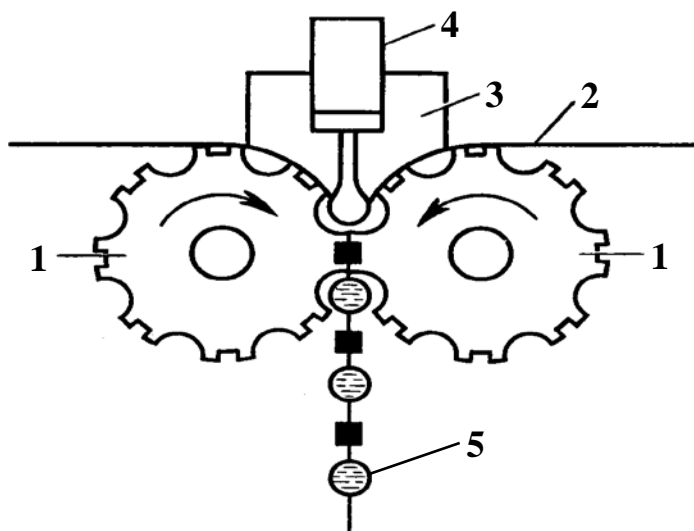


Рис. 6.5. Принцип получения капсул на машинах с вращающимися барабанами:

1 – барабаны с матрицами; 2 – желатиновая лента; 3 – клиновидное устройство; 4 – поршневой дозатор; 5 – готовая капсула

На поверхности барабанов имеются матрицы, на которых формируются половина формы получаемых капсул. Ленты из желатина точно повторяют форму матрицы, и по мере того, как противолежащие формы матрицы совмещаются, через отверстия в клиновидном устройстве производится дозирование содер-

жимого капсул. Такая модификация способа получения мягких капсул получила название ротационного-матричного метода.

Существуют несколько типов линий, производящих мягкие капсулы методом прессования: «Scherer» (США), «Accogel Lederle» (Англия), «Pharmagel» (Италия), «Capsule Technology International» (Канада), «Lucky Gold Star» (Корея) и др. Оборудование такого типа отличается автоматизацией процессов, высокой точностью дозирования ($\pm 1\%$), большой производительностью и не имеет ограничений по форме, размерам и физико-химическим показателям содержимого получаемых капсул.



Автоматическая линия производства мягких желатиновых капсул

Фирмой «Leiner» («Лейнер», Англия) сконструирована и усовершенствована автоматическая линия для получения мягких желатиновых капсул с жидкими и пастообразными веществами различных размеров и форм. Линия выполняет все операции по формированию, наполнению и запечатыванию капсул с большой производительностью и высокой точностью дозировки ($\pm 1\%$) (рис. 6.6).

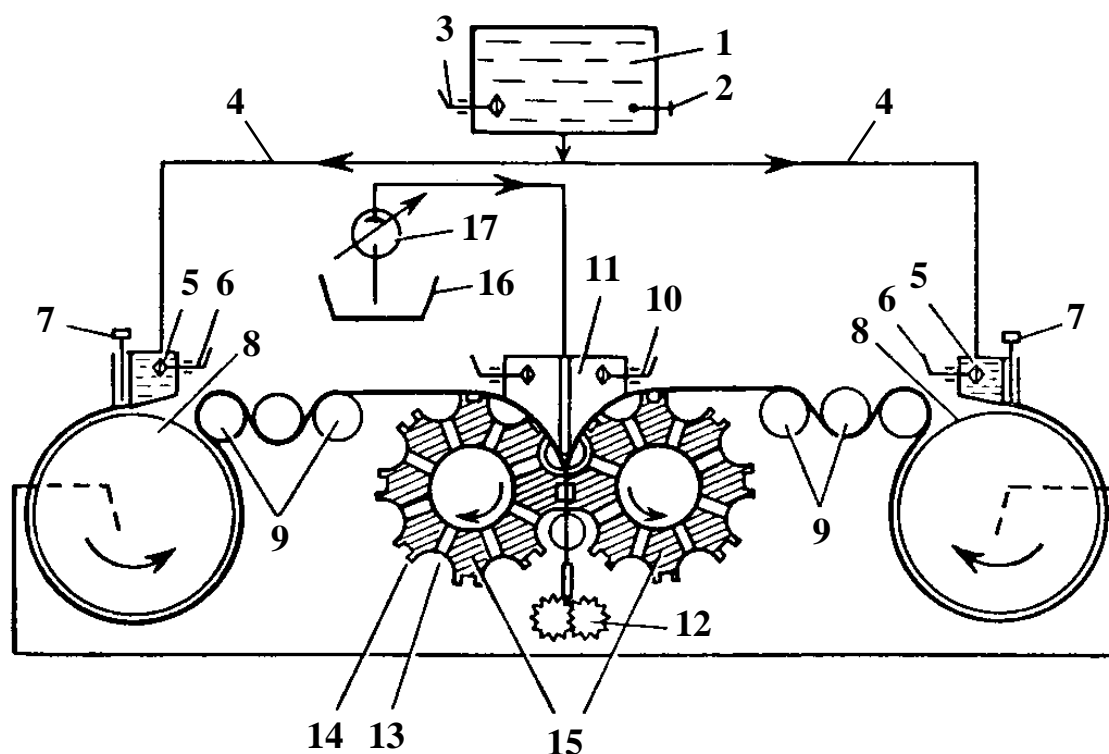


Рис. 6.6. Принцип работы автоматической линии фирмы «Leiner»

Процесс капсулирования на линии «Leiner» начинается с приготовления желатиновой массы с процессом набухания желатина. Реактор должен иметь паро-водяную рубашку, автоматический регулятор температур, якорную мешалку (25-30 об/мин), воздушный кран и подводку вакуума.

Готовую желатиновую массу из реактора-термостата (1) подают по двум обогреваемым трубопроводам (4) в правый и левый распределительные бункеры (5) с нагревательными элементами (6) и затворами (заслонками) (7). Высота зазора для выливания массы на барабаны желатинизации регулируется затворами и в зависимости от этого получают желатиновые ленты определенной толщины. Капсульная масса, проходя через систему охлажденных валиков (роликов) (8, 9), застывает, образуя ленту. На обе ее стороны наносится слой вазелинового масла (для лучшего скольжения) и лента подается на штамповочные барабаны (15), которые движутся навстречу друг другу. На барабанах помещены матрицы (14) с выступами (13). В момент соприкосновения пресс-форм желатиновые ленты вдавливаются в матрицы под давлением лекарственного вещества, подаваемого поршневыми дозаторами через распределительный сегмент (11), образуя половинки капсулы, которые тут же склеиваются между собой. Форма капсулы определяется конфигурацией матрицы. Полученные капсулы промывают изопропиловым спиртом и сушат сначала в барабанной сушилке при температуре 24°C и

относительной влажности 20 – 35%, а затем в туннельной сушилке в течение 12-18 ч до остаточного содержания влаги не более 10%.



Как показывает прогноз развития технологии капсулирования, из существующих способов получения капсул наиболее перспективным является ротационно-матричный метод.

6.5. ТВЕРДЫЕ ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ

Твердые желатиновые капсулы предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных, гранулированных и микрокапсулированных веществ. Они имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из двух частей – корпуса (тела) и крышечки, которые должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров. Для обеспечения «замка» они могут иметь специальные канавки и выступы.

В последние годы выпускаются препараты в твердых желатиновых капсулах с легкотекучими наполнителями. Для дополнительной герметизации капсул применяют специальные технологические приемы: термомеханическая или ультразвуковая сварка, наложение банджа из сложнокомпонентных желатино-содержащих растворов, низкомолекулярная термическая герметизация, нанесение пленочного покрытия на всю поверхность капсулы и др.

За последние 50 лет дизайн твердых желатиновых капсул постоянно совершенствуется в соответствии с изменяющимися требованиями. Так, фирма «Capsugel» в конце 60-х годов заменила капсулу STANDARD (рис. 6.7) с ровными стенками на капсулу SNAP-FIT™. Новая капсула имела две выемки, нанесенные по окружности (одна на корпусе, другая на крышечке), что обеспечи-

вало плотную укупорку после наполнения. Это приспособление делает почти невозможным открытие капсулы.

Внедрение высокопроизводительных наполняющих машин требовало разработки новых типов капсул. В 1978 году фирма представила усовершенствованную капсулу CONI-SNAP™. Небольшое сужение половинок предотвращает раскол или смятие капсул при наполнении и укупорке.

Наиболее современным нововведением является капсула CONI-SNAP™ с «ямочками», которая представляет дальнейшее развитие капсул. Такая капсула имела 4 ямочковидных выемки в дополнение к двум обычным выемкам. Новый механизм закрытия значительно уменьшает число открываний пустых капсул во время транспортировки и наполнения.

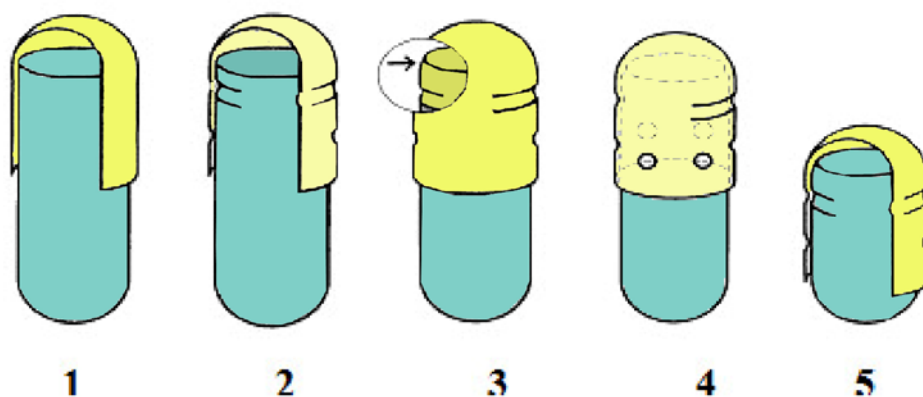


Рис. 6.7. Виды твердых желатиновых капсул:

1 – STANDARD; 2 – SNAP-FIT™; 3 – CONI-SNAP™; 4 – CONI-SNAP™
(с дополнительными 4 ямочками); 5 – CONI-SNAP SUPRO™

В дополнение к технологическому усовершенствованию дальнейшее развитие было направлено в интересах безопасности пациентов, так как двухстворчатые капсулы можно было открыть после наполнения и изменить содержимое, добавив что-либо или извлекая находящееся внутри.

Результатом исследований стала капсула CONI-SNAP SUPRO™. Она избавлена от риска манипулирования содержимым, так как ее невозможно открыть руками без повреждений. Капсула состоит из двух частей, но крышечка так сильно накрывает корпус, что виден только его круглый конец. Этот тип капсул – новое достижение в безопасности лекарств, в области повышенной защищенности лекарственной формы от детей и увеличения твердости капсул за счет двойной стенки.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

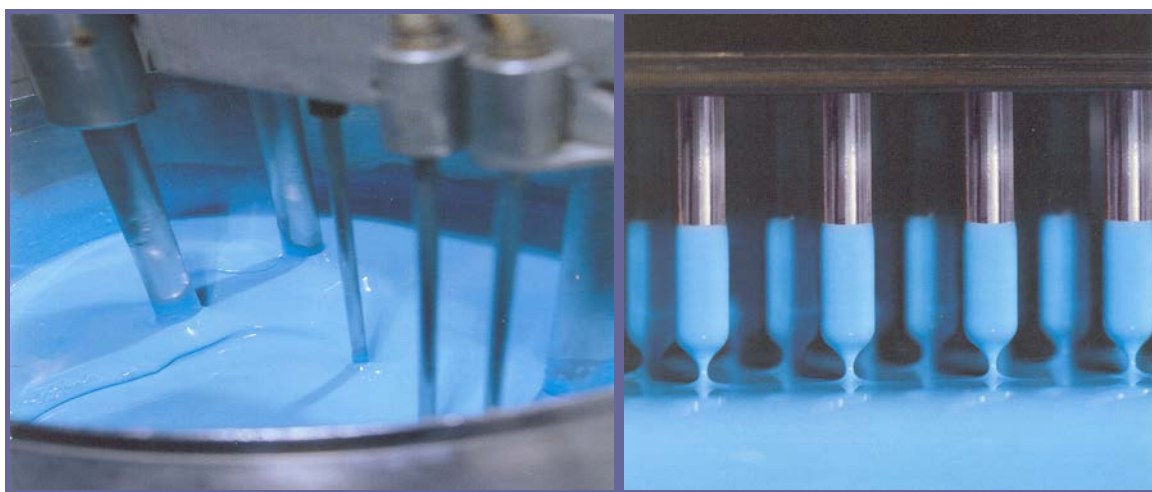
В зависимости от средней вместимости капсулы выпускают восьми размеров:

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средняя вместимость капсулы, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13

Твердые желатиновые капсулы получают **методом погружения**. Сущность метода заключается в том, что формирование оболочек осуществляется за счет погружения охлажденных, смазанных маслом рам со штифтами в готовую капсульную массу.

В зависимости от различных модификаций отдельных механизмов и устройств, а также формы рам-держателей и их количества имеются разные конструкции машин, работающие по принципу погружения, выпускаемые фирмами «Colton», «Parke, Davis&Co», «Elanco», «Elli Lilli» (США), «Zanazi» (Италия), «Hofliker und Karg» (Германия), «Capsule Technology International» (Канада), производительностью от 36 до 72 тысяч капсул в час.

В качестве примера рассмотрим процесс изготовления твердых капсул на полуавтомате американской фирмы «Colton» («Колтон»), состоящей из «макетной ванны» в термостатируемом кожухе, погружающего механизма со штифтами, сушильной установки, автоматического узла для подрезания, снятия и комплектования капсул.



Цилиндрические формы-штифты на раме-держателе плавно погружаются с помощью автоматического устройства в желатиновую массу и, вращаясь вокруг своей оси, поднимаются, давая стечь избытку массы. Правильное распределение желатиновой пленки обеспечивается точной регулировкой скорости вращения рамы, вязкостью желатина и глубиной окунания. В результате капсулы имеют однородную стенку определенной толщины.

Полученные оболочки подвергаются сушке, сначала при температуре воздуха 26 – 27°C и относительной влажности 45-50%, затем при температуре 18°C до остаточной влажности 10-15%. Из сушильной установки рамы подаются в автоматический узел, где оболочки капсулы сначала подрезаются ротационным ножом, а затем снимаются механическими лапками и подаются в блок комплектации. Штифты очищаются, смазываются маслами, после чего технологический цикл повторяется, продолжительность которого составляет 45-47 минут.



Пустые твердые капсулы могут реализовываться другим предприятием или наполняться лекарственными веществами на специальных наполняющих автоматах.

6.6. АВТОМАТЫ ДЛЯ НАПОЛНЕНИЯ КАПСУЛ

Наполнение (инкапсулирование) мягких желатиновых капсул происходит одновременно с формованием оболочек при помощи поршневых дозирующих устройств, отличающихся большой точностью дозировки ($\pm 2-3\%$), которые входят в состав формующих аппаратов.

Для наполнения твердых желатиновых капсул используют автоматы различных фирм, отличающиеся производительностью (от 20 до 150 тыс./ч), точностью дозирования (2-5%) и строением дозатора. В зависимости от сыпучести и степени дисперсности (зернистости) фасуемого лекарственного вещества автоматы работают со шнековыми, вакуумными или вибрационными дозаторами.

Наполнение корпуса капсул – наиболее ответственная операция, при чем точность дозирования зависит от характеристики наполнителя, метода инкапсулирования и типа наполняющей машины.

Активные вещества для инкапсулирования в твердые желатиновые капсулы должны отвечать следующим требованиям:

1. Содержимое должно освобождаться из капсулы, обеспечивая высокую биодоступность.

2. При использовании автоматических наполняющих машин вещества должны обладать определенными физико-химическими и технологическими свойствами, такими как:

- определенная величина и форма частиц;
- однородность размера частиц;
- определенная сыпучесть (текучесть);
- содержание влаги;
- гомогенность смеси многокомпонентных составов;
- способность к компактному формованию под давлением.

Если необходимо улучшить сыпучие свойства наполнителя, то добавляют скользящие вспомогательные вещества. Например, введение 0,1 – 0,3 % аэросила или магния стеарата вместе с 0,5 – 1,0 % талька может быть достаточным. Иногда в состав инкапсулируемой смеси вводят дезинтегранты для устранения агрегации порошковой массы при уплотнении, тиксотропы – для придания определенных значений вязкости пастообразным наполнителям и др.

В большинстве случаев активные вещества инкапсулируют в форме порошков или гранул размером до 2 мм. Однако, микрокапсулы, пеллеты (сферической формы гранулы, предназначенные для пролонгированного действия), таблетки (покрытые и непокрытые оболочками), маленькие желатиновые капсулы, пасты и жидкости с высокой вязкостью по отдельности или в различных комбинациях могут заполняться без особых трудностей (рис. 6.8).

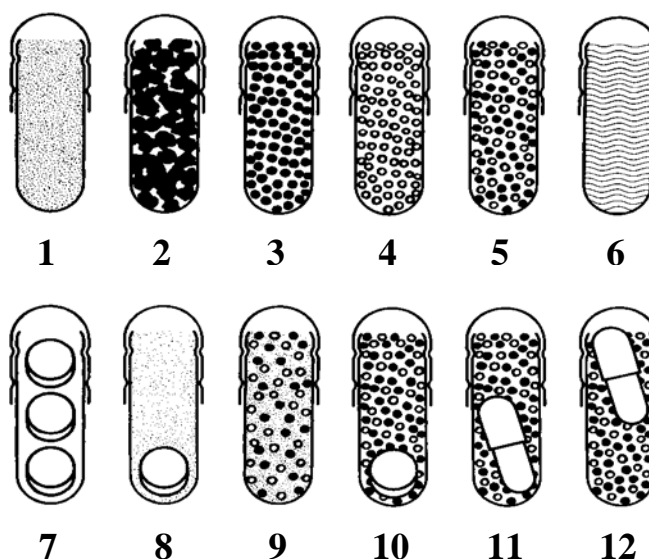


Рис. 6.8. Комбинации наполнителей для твердых желатиновых капсул:

1 – порошок; 2 – гранулы; 3 – микродраже или пеллеты; 4 – микрокапсулы с жидким или газообразным ядром; 5 – комбинация микрокапсул; 6 – паста; 7 – таблетки; 8 – комбинация порошка и таблетки; 9 – комбинация порошка и микрокапсул; 10 – комбинация микрокапсул и таблетки; 11 – комбинация микрокапсул и желатиновой капсулы; 12 – комбинация микрокапсул, порошка и желатиновой капсулы

Наполнение капсул пеллетами, микродраже и микрокапсулами с жировой и пленочной оболочкой, которые имеют хорошие сыпучие свойства, позволяет использовать меньший объем, чем в порошкованных формах. Кроме того, наличие желатиновых оболочек дает возможность защищать материал от неблагоприятных факторов и контролировать высвобождение активных веществ, как по скорости, так и по локализации действия. Еще одним преимуществом твердых желатиновых капсул является возможность комбинации (сочетания) нескольких несовместимых веществ в одной капсуле.

6.6.1. Методы инкапсулирования

В настоящее время в мировой практике используют несколько методов ручного наполнения, на полуавтоматических машинах и на высокоскоростных автоматах с производительностью около 150 тыс. капсул в час.

Независимо от принципа работы инкапсулирующего автомата наполнение твердых желатиновых капсул, как правило, проводится в пять операций (рис. 6.9):

1. Ориентировка пустых капсул (крышечкой вверх).
2. Разделение (вскрытие) пустых капсул.

3. Наполнение корпуса капсулы.
4. Соединение и закрытие тела и крышечки капсулы.
5. Выброс наполненных капсул.

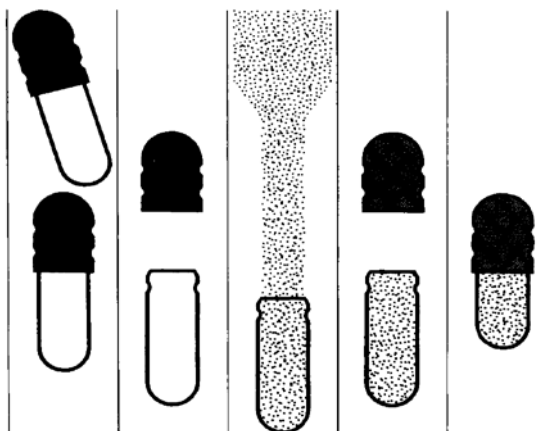


Рис. 6.9. Стадии процесса наполнения твердых желатиновых капсул

Наполнение вдавливанием. Этот метод применяется при ручном наполнении капсул или при использовании простейших полуавтоматических машин. Отвешенным количеством порошка или гранул заполняют корпус капсул, а оставшийся наполнитель вдавливается специальными пуансонами в требуемое число капсул (рис. 6.10). Данный метод используется для наполнения испытательных образцов капсул в исследовательских проектах и небольших партий препаратов.

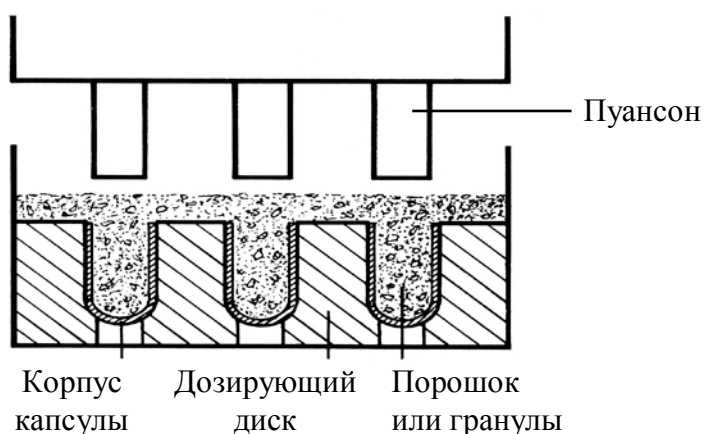


Рис. 6.10. Принципиальная схема метода наполнения вдавливанием

Дисковый метод дозирования. Дозировочный диск с шестью группами отверстий образует основание вместилища. Наполнитель, распределенный через эти отверстия, прессуется пятью отдельно отрегулированными уплотняю-

щими устройствами (станциями). Шестая станция служит для перемещения утрамбованного порошка в корпус капсулы. Принцип работы таких машин представлен на рис.6.11.

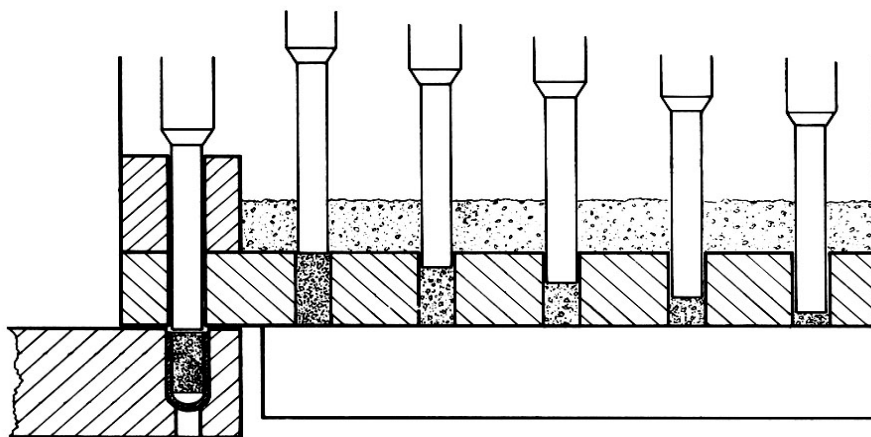


Рис. 6.11. Процесс заполнения капсул дисковым методом.

Объяснение в тексте.

Метод позволяет корректировать дозировку, если порошок имеет плохую сыпучесть и тенденцию к формированию комков. Масса наполнителя может регулироваться изменением давления и повышением или понижением уровня наполнителя. Это позволяет наполнять в капсулы очень малые дозы препаратов.

Поршневые методы дозирования. Методы основаны на объемном дозировании при использовании дозирующих блоков различной конструкции.

Поршневой скользящий метод. Наполнитель передается из загрузочного бункера в дозирующий блок, состоящий из сборника и двенадцати параллельных дозирующих цилиндров, отделенных от сборника прокладкой (рис.6.12). При движении прокладки наполнитель проходит через отверстия в ней и поступает в цилиндры, которые имеют поршни. Дальнейшее движение прокладки перекрывает подачу наполнителя из сборника, после чего поршни опускаются, открывая отверстия в цилиндрах. Через эти отверстия происходит подача наполнителя в корпус капсулы.

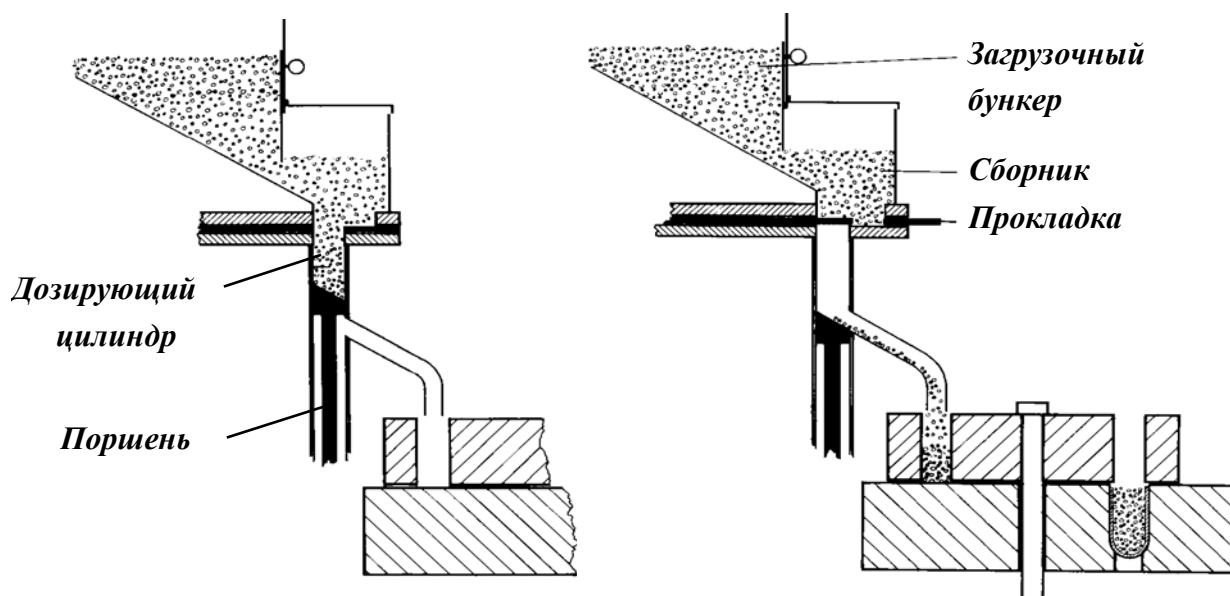


Рис. 6.12. Наполнение поршневым скользящим методом.

Объяснение в тексте.

Поршневой дозировочный метод. Этот метод также основан на объемном дозировании с помощью специального дозировочного цилиндра. Наполнитель поступает из бункера в дозировочный блок, который расположен вместе с дозировочными цилиндрами. При наполнении цилиндры перемещаются вверх через сборник наполнителя, после чего поднимается поршень до верхней точки цилиндра, способствуя перемещению наполнителя через специальные каналы в корпус капсулы (рис. 6.13).

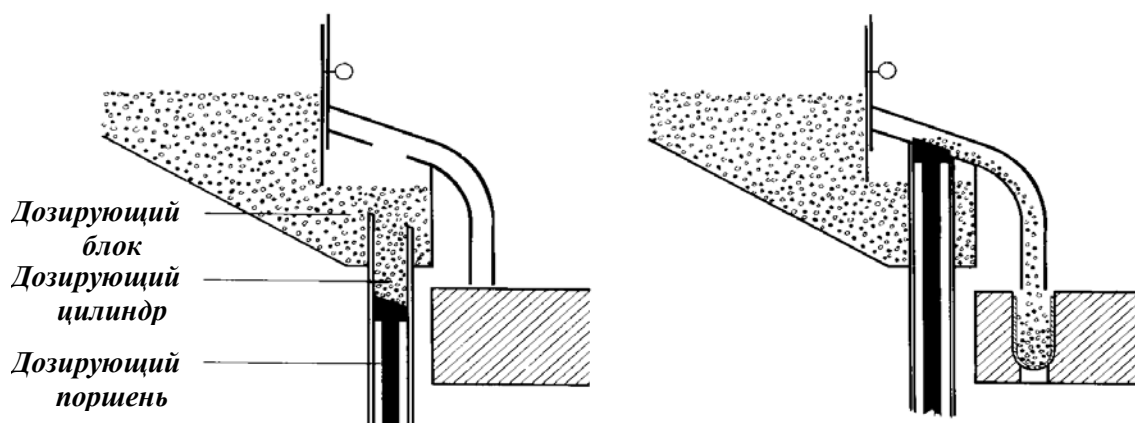


Рис. 6.13. Принцип работы наполняющего блока при поршневом дозирующем методе. *Объяснение в тексте.*

Трубочный дозировочный метод. В этом методе используются трубки специальной формы (дозатор и поршень), которые углубляются в порошкообразный или гранулированный наполнитель. После удаления трубки из наполнителя дозировочный блок поворачивается на 180° и спрессованный порошок выталкивается дозировочным поршнем в корпус капсулы.

Сжатие порошка может регулироваться таким образом, что создается требуемая высота и форма наполнителя (рис. 6.14).

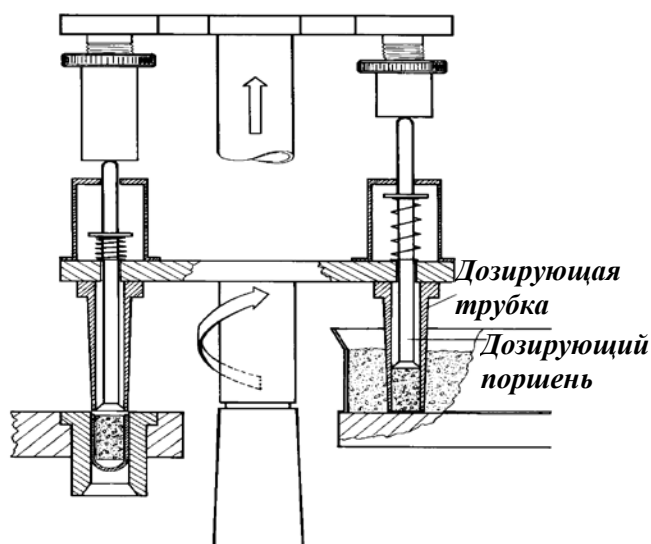


Рис. 6.14. Принцип действия трубочного дозировочного наполнения

Метод двойного скольжения. Базируется на принципе объемного дозирования. Наполнитель дозируют в специальные отделения, из которых он впоследствии поступает в корпус капсулы.

Метод позволяет частично заполнять капсулы. Это существенно когда капсула должна быть наполнена ингредиентами нескольких типов (например, микрокапсулы) (рис. 6.15).

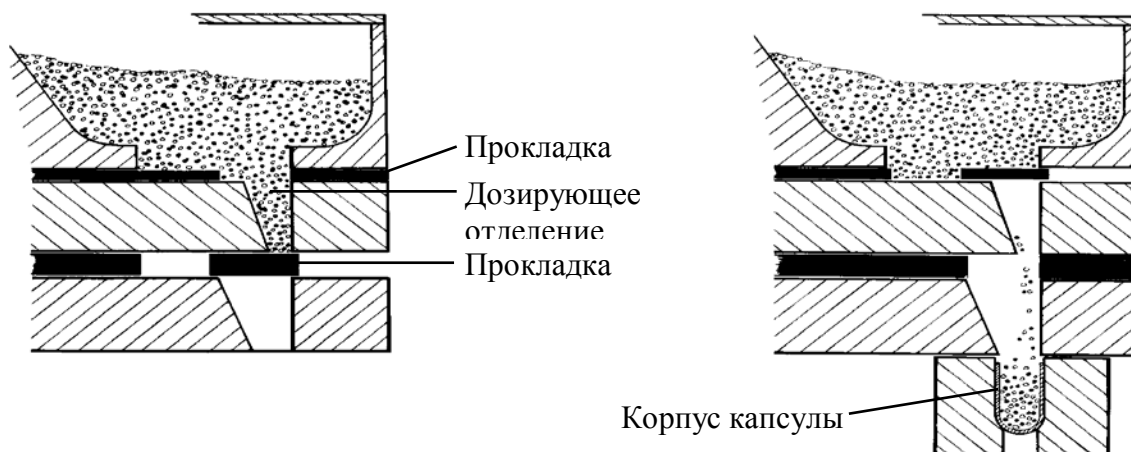


Рис. 6.15. Наполнение методом двойного скольжения.

Метод дозировочных цилиндров. Предназначен для дозирования двух наполнителей в одну капсулу (рис. 6.16).

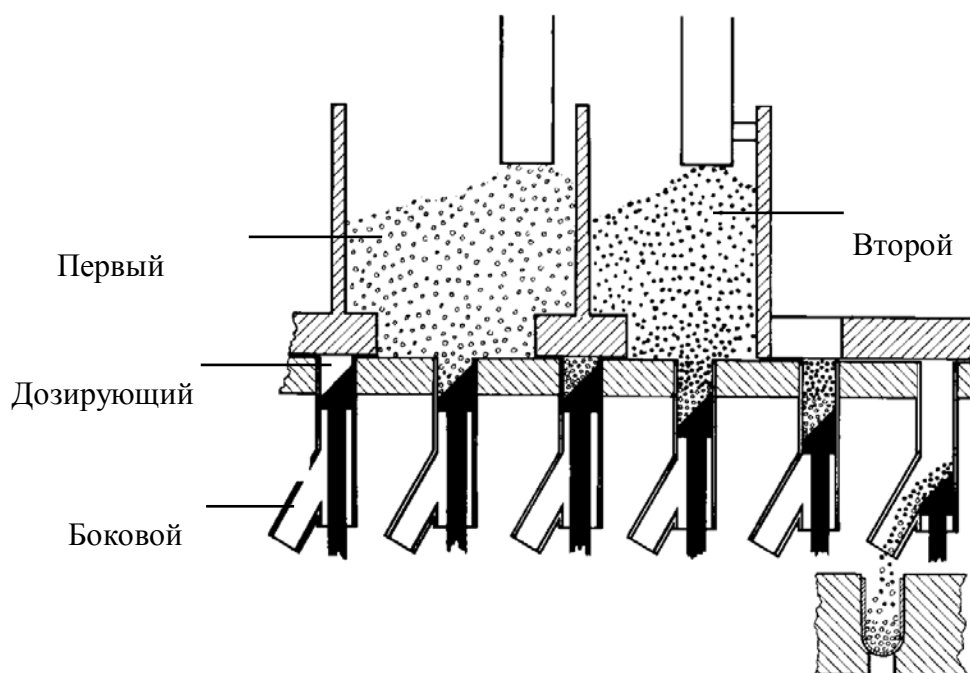


Рис. 6.16. Принцип работы дозирующего устройства. *Объяснение в тексте*

Наполнители поступают из бункеров в дозировочные устройства, прикрепленные к плоской пластине с овальными отверстиями для дозирования наполнителей. Базовая пластина прилегает к подвижным дозирующим цилиндрам, которые имеют боковые каналы и поршни. После наполнения первым порошком цилиндр передвигается ко второму дозирующему устройству, где происходит дальнейшее заполнение цилиндра вторым наполнителем. Затем поршень скользит вниз, открывая боковой канал, через который смесь наполнителей попадает в корпус капсулы.

Метод дозировочных трубок. Еще один объемный метод, при котором наполнитель переносится в капсулу с помощью вакуума. Вакуум подведен к дозировочным трубкам, которые последовательно погружаются внутрь вращающегося дозировочного желоба. Объем дозировочной камеры внутри трубки контролируется поршнем (рис. 6.17).

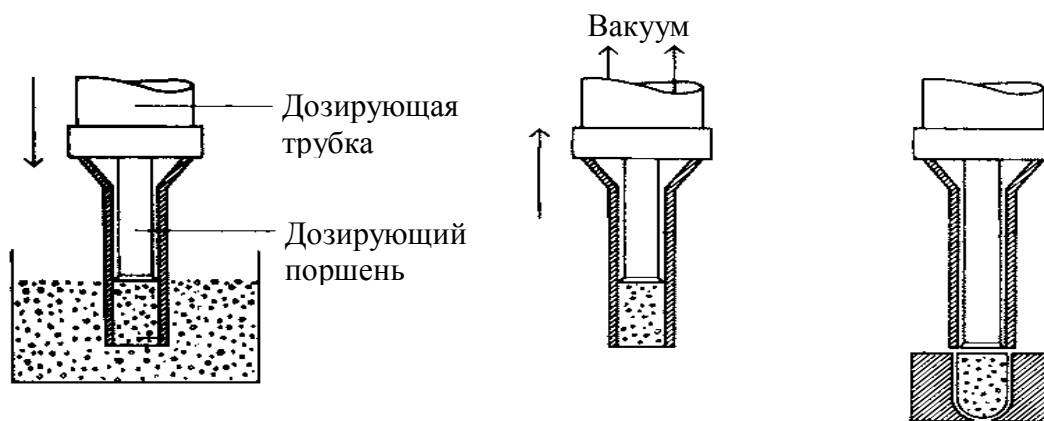


Рис. 6.17. Принципиальная схема метода дозирочных трубок.

Метод наполнения капсул твердыми формами (метод формирования катков). Особенностью данного метода являются наполнители, которые могут быть представлены таблетками, ядрами, таблетками с оболочками, драже, капсулами, строго определенных размеров. Оболочки мягких желатиновых капсул должны быть по возможности более твердыми и содержать меньше влаги. Кроме того, они должны быть достаточно прочными для предотвращения их разрушения во время процесса наполнения с помощью скоростных машин.

Наполнители сферической формы более приемлемы, благодаря своим хорошим показателям сыпучести, центровки, дозирования и выброса из дозирочных каналов.

Наполнители из бункера поступают в дозирочный канал, а за счет смещения специальной пластины и работы направляющего стержня попадают в корпус капсулы. Фрагмент работы машины представлен на рис. 6.18.

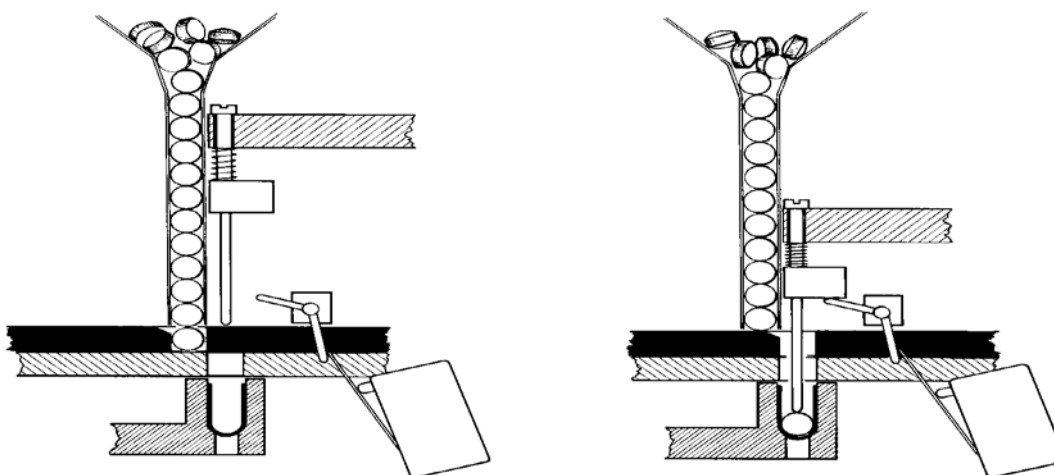


Рис. 6.18. Принцип работы дозирочного метода формирования катков.

В зависимости от конструктивных особенностей наполняющих машин могут использоваться и другие методы заполнения твердых и мягких желатиновых капсул.

Автоматические инкапсулирующие машины, как правило, укомплектованы специальными приспособлениями для обеспыливания, отбраковки (по массе) наполненных капсул, удаления рассыпавшегося наполнителя, периодической чистки дозирующих устройств.

6.7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И УПАКОВКА КАПСУЛ

Контроль качества лекарственных и лечебно-профилактических средств в форме капсул осуществляется в соответствии с требованиями ГФ, а также АНД на конкретные лекарственные препараты.

Согласно ГФУ и Европейской фармакопее препараты в капсулах контролируют по следующим показателям качества: описание (внешний вид), идентификация, однородность массы, однородность содержания, сопутствующие примеси, растворимость, распадаемость, потеря массы при высушивании, микробиологическая чистота, количественное определение действующих веществ.

Описание. Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений. Их внешний вид должен соответствовать требованиям частных нормативным документам.

Идентификация. Проводят определение наличия всех действующих веществ и антимикробных консервантов, входящих в состав препарата.

Однородность массы в единице дозированного лекарственного средства. Проводится согласно методике ГФУ (п. 2.9.5. с. 157). Допустимое отклонение не должно превышать 10 % от средней массы меньше 300 мг и 7,5 % для капсул со средней массой 300 мг и более. Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и капсулы, содержащие микроэлементы.

Однородность содержания. Проводится согласно методике ГФУ (п. 2.9.6. с. 158). Препарат отвечает требованиям, если содержание не больше чем в одной однократной единице не выходит за пределы 85-115 %, а в каждой единице не более 75-125 % от среднего содержания в препарате.

Содержание действующего вещества в капсуле. Если нет других указаний в частной статье, отклонение в содержании действующих веществ при до-

зировке менее 1 мг ($\pm 15\%$), от 1 мг до 10 мг ($\pm 10\%$), от 10 мг до 100 мг ($\pm 7,5\%$) и от 100 мг и более ($\pm 5\%$).

В мягких капсулах, содержание которых представляет собой масла или масляные растворы, дополнительно контролируют кислотное и перекисное числа.

Распадаемость. Твердые и мягкие капсулы должны выдерживать требования на распадаемость, методика которого приведена в ГФУ (п. 2.9.1., с. 151). Если нет других указаний в частных статьях, желудочно-растворимые капсулы должны распадаться в течение 30 минут, кишечнорастворимые – в течение 1 часа в растворе фосфатного буфера pH 6,8.

Растворимость. Испытание может быть проведено для подтверждения соответствующего высвобождения действующих(его) веществ(а) одним из описанных в ГФУ методов для твердых дозированных форм (п. 2.9.3. с. 153-157). Если проводят испытание теста «Растворимость», то определение «Распадаемости» не требуется.

Микробиологическая чистота. При производстве, упаковке, хранении и реализации капсул должны быть реализованы мероприятия, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ГФУ (п. 5.1.4).

Упаковка и маркировка. Капсулы должны выпускаться в плотно закрытой упаковке, предохраняющей от воздействия влаги. Поверхность капсулы может быть маркирована. На упаковке дополнительно указывают название всех antimicrobial консервантов, входящих в состав.

Хранение. Капсулы следует хранить в сухом месте, при температуре не выше 30°C или в соответствии с указанием нормативной документации на препарат. **Видео**

6.8. РЕКТАЛЬНЫЕ ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ

Особое место среди лекарственных форм ректального назначения занимают ректальные желатиновые капсулы. Впервые они были предложены для покрытия слабительных суппозиториев в 1937 году фирмой «Шерер», и только в 1980 году в Фармакопею Британии введена статья «Ректальные капсулы», ус-

танавливающая требования к ректальным лекарственным формам торпедовидной формы.

В настоящее время за рубежом производятся ректальные капсулы различной направленности терапевтического действия: противовоспалительные, противоязвенные, противотуберкулезные, гормональные и т.д. Показано, что желатиновые капсулы ректального назначения более перспективны по сравнению с суппозиториями с технологической, биофармацевтической и экономической точки зрения.

Ректальные капсулы имеют форму «вытянутой» капли (рис. 6.19) объемом от 0,6 мл до 1,8 мл и состоят из тонкого слоя желатина, поверхность которого при смачивании водой ослизняется, что облегчает их применение. Такие капсулы, в отличие от жировых суппозиториев, устойчивы в условиях повышенных температур (45-50°C), хотя значительно быстрее высвобождают лекарственные вещества, не оказывая раздражающего действия на слизистую кишечника.



Рис. 6.19. Виды ректальных капсул

Желатиновая оболочка предохраняет лекарственные вещества от воздействия факторов внешней среды и имеет преимущества перед суппозиториями, т.к. в ней могут инкапсулироваться масляные растворы, суспензии, растительные экстракты и т.д.

Высвобождение лекарственного вещества происходит быстрее и легче, чем у суппозиториев, т.к. под влиянием слабощелочного секрета (рН 7,3-7,6) прямой кишки желатиновая оболочка набухает и в таком состоянии даже слабая перистальтика стенки прямой кишки достаточна для ее разрыва по месту шва и высвобождения содержимого.

Ректальные желатиновые капсулы отвечают всем требованиям, предъявляемым к идеальным суппозиториям, и с успехом могут применяться в медицине для лечения проктологических заболеваний. Исследования ученых показали, что количество лекарственного вещества, оказывающее необходимый терапевтический эффект в капсуле, составляет двойную дозу суппозиториев.

Следовательно, производство ректальных средств в желатиновой оболочке позволяет экономить дорогостоящие биологически активные ингредиенты, заменить импортные суппозиторные основы и уменьшить, тем самым, себестоимость многих препаратов.

Производство ректальных желатиновых капсул полностью автоматизировано, их получение осуществляется на высокопроизводительных автоматических линиях, работающих по принципу прессования.

6.9. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

В связи с развитием капсулированных форм большое внимание уделяется биодоступности лекарственных средств в капсулах.

На биологическую доступность капсулированных препаратов оказывают влияние основные и вспомогательные вещества, как в составе содержимого капсул, так и в составе желатиновой оболочки, а также методы получения капсул.

Усиливающийся интерес к капсулам как к лекарственной форме объясняется тем, что они обладают высокой биодоступностью, быстро набухая и растворяясь в желудочно-кишечном тракте. Биополимерная желатиновая оболочка достаточно быстро освобождает действующее вещество, обеспечивая его полноценное всасывание. Сам желатин, как основное сырье для капсул, легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях функций желудочно-кишечной системы человека.

Важнейшими специфическими методами оценки капсулированных форм *in vitro* является определение их распадаемости и растворимости, которые при условии корреляции с данными *in vivo* могут служить методами оценки биологической доступности.

Механизм распадаемости твердых и мягких желатиновых капсул существенно отличается. На скорость растворения лекарственных препаратов в твердых капсулах обычно влияет только содержимое. Особое влияние на кинетику высвобождения лекарств из таких капсул оказывают вспомогательные вещества, их природа, количество, соотношение в составе содержимого. Таким образом, выбор размера капсулы и величина уплотнения массы (плотности набивки капсул), с учетом природы и величины частиц основного и вспомогательных

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

веществ, существенно влияет на биодоступность капсулированных препаратов в твердых капсулах.

Для мягких капсул, в отличие от твердых, кинетика растворения связана с началом высвобождения содержимого. По мере растворения оболочки или вскрытия по месту шва происходит постепенное выделение содержимого капсул. Тогда как для твердых капсул после быстрого растворения оболочки начинается, как правило, замедленный распад содержимого в зависимости от его структуры и составных частей. Время высвобождения содержимого из мягких желатиновых капсул зависит от состава желатиновой оболочки и метода получения. Быстрее всего наблюдается выход лекарственных веществ из капсул, полученных капельным методом. Капсулы, полученные методом прессования, имеют более толстую и равномерную толщину стенки.



Поскольку содержимое мягких капсул находится в жидком состоянии, активный ингредиент быстро всасывается, что особенно важно в случае его малых дозировок (сердечные гликозиды, гормоны, стероиды, снотворные препараты).

Таким образом, желатиновые капсулы, благодаря ценным свойствам и многим преимуществам, являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов и в настоящее время находят свое дальнейшее развитие в фармацевтической промышленности.

ГЛАВА 7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ. КАПЛИ. СИРОПЫ

Среди широкого ассортимента лекарственных средств, применяемых в лечебной практике, жидкие лекарственные формы занимают значительное место (около 15 %) и не утрачивают своего значения.

Жидкие лекарственные формы, согласно дисперсологической классификации – это свободные всесторонне дисперсные системы, в которых вещества (твердые, жидкие или газообразные) распределены в жидкой дисперсионной среде.

В зависимости от дисперсной фазы жидкие лекарственные формы могут представлять собой *гомогенные* (истинные растворы, растворы высокомолекулярных веществ), *гетерогенные* (коллоидные растворы, суспензии, эмульсии) или сочетания этих основных типов дисперсных систем (*комбинированные* системы в виде водных, спирто-водных или других извлечений из лекарственного сырья растительного, животного и минерального происхождения).

По характеру связи частиц дисперсной фазы принято различать *лиофильные* дисперсные системы, для которых характерно интенсивное взаимодействие с образованием развитых сольватных слоев и *лиофобные* системы, у которых такое взаимодействие выражено слабо или отсутствует вообще.

Иногда между свойствами разных видов жидких лекарственных форм очень трудно провести четкую грань, например между истинными растворами и растворами ВМС или между растворами ВМС и коллоидными растворами. Поэтому при их характеристике в фармацевтической практике используют одни и те же термины, например «раствор глюкозы» и «раствор желатина». В комбинированных дисперсных системах извлеченные вещества могут находиться как в растворенном состоянии, так и в виде тонких суспензий и эмульсий.

Жидкие лекарства применяются в медицинской практике очень широко, их назначают для внутреннего (растворы, настойки, капли, сиропы и др.) и наружного применения (примочки, полоскания, капли, пены медицинские и т.п.). Особую группу жидких лекарственных форм составляют инъекционные и инфузионные препараты.

Согласно ГФУ к жидким лекарственным формам относят:

- жидкие лекарственные средства для орального применения (фармацевтические растворы, сиропы, суспензии и эмульсии);
- лекарственные средства для парентерального применения (инъекционные и инфузионные препараты, концентраты);
- глазные лекарственные формы (глазные капли, спреи, примочки, жидкости для обработки контактных линз);
- назальные средства (назальные промывания, капли в нос и жидкие аэрозоли);
- ушные средства (ушные промывания, ушные капли и аэрозоли);
- лекарственные средства, находящиеся под давлением (аэрозоли, спреи);
- пены медицинские;
- жидкие экстракционные препараты (настойки, жидкие экстракты, экстракты-концентраты, некоторые максимально-очищенные препараты).

Приведенные классификации являются условными, но они имеют определенную практическую значимость, поскольку помогают выработать методические подходы приготовления тех или иных жидких лекарственных форм и обеспечивать надлежащие требования, предъявляемые к каждой группе жидких лекарств с учетом их свойств, назначения и особенностей технологии.

В данной главе рассмотрены фармацевтические растворы, капли и сиропы, которых объединяет схожесть технологических приемов изготовления. Другие жидкие лекарственные формы будут описаны в последующих главах.

7.1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССА РАСТВОРЕНИЯ

В основе производства большинства жидких лекарственных форм лежит процесс растворения.

Растворение – спонтанный, самопроизвольный диффузионно-кинетический процесс, протекающий при соприкосновении растворяемого вещества с растворителем.

Важнейшей особенностью процесса растворения является его самопроизвольность (спонтанность). Достаточно простого соприкосновения растворяемого вещества с растворителем, чтобы через некоторое время образовалась однородная система – раствор.

Растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями. От химических соединений растворы отличаются переменностью состава, а от вторых – однородностью. Вот почему **растворами называют однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами.**

В фармацевтической практике растворы получают из твердых, жидких и газообразных лекарственных веществ. Как правило, получение растворов из жидких веществ, взаиморастворимых друг в друге или смешивающихся между собой, протекает без особых трудностей как простое смешение двух жидкостей. Растворение же твердых веществ, особенно медленно- и труднорастворимых является сложным и трудоемким процессом.

Растворимость жидкостей в жидкостях колеблется в широких пределах. Известны жидкости, неограниченно растворяющиеся друг в друге (спирт и вода), т.е. жидкости, сходные по типу межмолекулярного воздействия. Имеются жидкости, ограниченно растворимые друг в друге (эфир и вода), и, наконец, жидкости, практически нерастворимые друг в друге (бензол и вода).

Ограниченная растворимость наблюдается в смесях ряда полярных и неполярных жидкостей, поляризуемость молекул которых, а следовательно, и энергия межмолекулярных дисперсионных взаимодействий резко различаются. При отсутствии химических взаимодействий растворимость максимальна в тех растворителях, межмолекулярное поле которых по интенсивности близко к молекулярному полю растворенного вещества. Для полярных жидких веществ интенсивность поля частиц пропорциональна диэлектрической постоянной.

Диэлектрическая постоянная воды равна 80,4 (при 20 °С). Следовательно, вещества, имеющие высокие диэлектрические постоянные, будут в большей или меньшей степени растворимы в воде. Например, хорошо смешивается с водой глицерин (диэлектрическая постоянная 56,2), этиловый спирт (26) и т.д. Наоборот, нерастворимы в воде петролейный эфир (1,8), четыреххлористый углерод (2,24) и т.д. Однако это правило не всегда действительно, особенно в применении к органическим соединениям. В этих случаях на растворимость веществ оказывают влияние наличие различных конкурирующих функциональных групп, их число, относительная молекулярная масса, размер и формы молекулы и другие факторы. Например, дихлорэтан (диэлектрическая постоянная которого равна 10,4) практически нерастворим в воде, тогда как диэтило-

вый эфир, имеющий диэлектрическую постоянную 4,3 растворим в воде при 20 °С в количестве 6,6%. По-видимому, объяснение этому нужно искать в способности эфирного атома кислорода образовывать с молекулами воды нестойкие комплексы типа оксониевых соединений.

С увеличением температуры взаимная растворимость ограниченно растворимых жидкостей в большинстве случаев возрастает и часто при достижении определенной для каждой пары жидкостей температуры, называемой **критической**, жидкости полностью смешиваются друг с другом (фенол и вода при критической температуре 68,8 °С и более высокой растворяются друг в друге в любых пропорциях). При изменении давления взаимная растворимость меняется незначительно.

Растворимость газов в жидкостях принято выражать **коэффициентом поглощения**, который указывает, сколько объемов данного газа, приведенных к нормальным условиям (температура 0 °С, давление 1 атм.), растворяется в одном объеме жидкости при данной температуре и парциальном давлении газа 1 атм. Растворимость газа в жидкостях зависит от природы жидкостей и газа, давления и температуры. Зависимость растворимости газа от давления выражается законом Генри, согласно которому растворимость газа в жидкости прямо пропорциональна его давлению над раствором при неизменной температуре, однако при высоких давлениях, особенно для газов, химически взаимодействующих с растворителем, наблюдается отклонение от закона Генри. С повышением же температуры растворимость газа в жидкости уменьшается.

Любая жидкость обладает ограниченной растворяющей способностью. Это означает, что данное количество растворителя может растворить лекарственное вещество в количествах, не превышающих определенного предела. **Растворимостью** вещества называется количество его, выраженное в граммах, насыщающее 100 г растворителя. Сведения о растворимости лекарственных веществ в основных растворителях приведены в фармакопейных статьях.

Растворимость лекарственного вещества в растворителе зависит от температуры. Для подавляющего большинства твердых веществ растворимость их с увеличением температуры повышается. Однако бывают исключения (например, соли кальция).

Некоторые лекарственные вещества могут растворяться медленно (хотя и растворяются в значительных концентрациях). С целью ускорения растворения

таких веществ прибегают к простым (нагреванию, предварительному измельчению растворяемого вещества, перемешиванию смеси) или более сложным приемам (использованию соразтворителей или гидротропных веществ, комплексообразованию, солюбилизации и др.).

Наиболее часто для повышения растворимости используется **соллюбилизация** – *процесс самопроизвольного перехода в устойчивый раствор нерастворимых или труднорастворимых веществ с помощью поверхностно-активных веществ. Такая растворимость иногда называется коллоидной или сопряженной.*

При растворении можно выделить условно следующие стадии:

1. Поверхность твердого тела контактирует с растворителем. Контакт сопровождается смачиванием, адсорбцией и проникновением растворителя в микропоры частиц твердого тела.

2. Молекулы растворителя взаимодействуют со слоями вещества на поверхности раздела фаз. При этом происходит сольватация молекул или ионов и отрыв их от поверхности раздела фаз.

3. Сольватированные молекулы или ионы переходят в жидкую фазу.

4. Выравнивание концентраций во всех слоях растворителя.

Длительность 1 и 4 стадии зависит преимущественно от скорости диффузионных процессов. 2 и 3 стадии часто протекает мгновенно или достаточно быстро и имеют кинетический характер (механизм химических реакций). Из этого следует, что в основном скорость растворения зависит от диффузионных процессов.

7.1.1. Механизмы и типы растворения

Впервые диффузионный механизм растворения описал А.Н. Шукарев в 1896 г. По этому уравнению скорость процесса зависит от разности концентраций и поверхности раздела фаз. Современная теория о растворении твердых тел исходит из представления об этом процессе как о кинетике гетерогенных процессов, при которых могут проявляться как диффузионные, так и межфазные процессы (химические). Эта теория развита в трудах ученых А.Б. Здановского, М. Товдина, О. Брама и др. Исходным положением ***диффузионно-кинетической теории*** следует считать наличие пограничного диффузионного слоя и его влияние на изменение скорости процесса.

Кинетика процесса растворения описывается следующим уравнением:

$$\frac{\Delta C}{\Delta t} = \frac{\gamma \cdot D}{D + \delta \cdot \gamma} \cdot S \cdot (C_o - C_t)^n \quad (7.1)$$

где **D** – коэффициент диффузии;

γ – коэффициент скорости межфазного процесса;

δ – эффективная толщина пограничного диффузионного слоя, м;

S – поверхность твердой фазы, м²;

C_o – концентрация насыщенного раствора, кг/м³;

C_t – концентрация раствора в данный момент времени, кг/м³;

$\frac{\Delta C}{\Delta t}$ – количество вещества, растворившегося в единицу времени
(скорость растворения), кг/с;

n – порядок реакции растворения. В воде почти для все лекарственных веществ равен единице (кинетическая область растворения).

Константа скорости растворения **K_v** при постоянном объеме жидкой фазы определяется выражением:

$$K_v = \frac{\gamma \cdot D}{D + \delta \cdot \gamma} \quad (7.2)$$

В зависимости от соотношения диффузионных и кинетических (межфазных) механизмов возможны **три основные типа** растворения:

1. Диффузионный, при котором $\gamma \gg D/\delta$, т.е. $K_v \rightarrow D/\delta$
2. Кинетический, где $\gamma \ll D/\delta$, т.е. $K_v \rightarrow \gamma$
3. Диффузионно-кинетический, когда значения коэффициента скоростей межфазного и диффузионных процессов являются сопоставимыми.

В производстве растворение желательно проводить в кинетической области, ускоряя диффузионные процессы за счет перемешивания жидкой фазы. Однако для медленно- и труднорастворимых веществ межфазный процесс имеет место даже при интенсивном перемешивании.

Смачивание твердого тела зависит от полярности растворителя и поверхности, свойства которой могут изменяться. Гидрофильные и гидрофобные свойства поверхности могут изменяться за счет адсорбции воздуха, влаги или примесей. На смачивание и проникновение растворителя в поры влияет также пористость и шероховатость поверхности, наличие дефектов кристаллической решетки и микротрещин. Для увеличения смачиваемости и для предупрежде-

ния адсорбции измельчение целесообразно проводить в среде растворителя, иногда добавляют поверхностно–активные вещества.

Вступая в контакт при смачивании, молекулы или ионы твердой фазы и растворителя начинают взаимодействовать, образуя соответствующие сольваты или их ассоциаты. Близкие по свойствам и структуре растворимые системы, например, соединения гомологического ряда или изомеры между собой почти не взаимодействуют, свойства растворенных веществ и растворителя сохраняются, изменяется только концентрация вещества в растворе и может измениться агрегатное состояние. Однако чаще между растворителем и поверхностными молекулами твердых тел образуются водородные связи, происходит межмолекулярное взаимодействие. Это приводит к образованию сольватов, ассоциированных комплексов с разной степенью устойчивости, и к диссоциации комплексов и молекул на ионы. В таких растворах растворенное вещество и растворитель находятся в измененном состоянии по сравнению с исходным.

7.1.2. Теория гидратации

Согласно молекулярно-кинетической теории гидратации при растворении веществ дающих частицы с достаточно высокой плотностью заряда (ионы Li, Ca, Mg, F и др.), молекулы растворителя, находящиеся вокруг этих частиц, притягиваются, их подвижность уменьшается, реже происходит обмен с другими молекулами. Это явление получило название *положительной гидратации*. Некоторые ионы, такие как K, Na, Rb, Cs, Br, I, Cl как бы отталкивают молекулы растворителя, что вызывает увеличение обмена между ближайшими молекулами по сравнению с чистым растворителем, возрастает неупорядоченность молекул растворителя. В этом случае происходит *отрицательная гидратация*. Установлено, что отрицательная гидратация происходит только в определенном интервале температур. При достижении предельных температур отрицательная гидратация переходит в положительную. Так для ионов Na, Cs, Cl, I эти температуры соответственно равны +11°C, 89°C, 27°C, 75°C. Это объясняется тем, что с повышением температуры, указанной выше, преобладает тепловое движение молекул растворителя. Многообразие взаимодействий так велико, что до настоящего времени нет единой теории растворов.

Современные представления о процессе растворения, однако, позволяют уже сейчас на научной основе трактовать биофармацевтические закономерности

сти в изменении биологической доступности и терапевтической активности лекарственных веществ в растворах в зависимости от диэлектрической проницаемости, наличия постоянных и индуцированных дипольных моментов, поляризуемости ионов и молекул растворенного вещества. В технологии растворов становится понятной роль выбора среды, добавок электролитов, высокомолекулярных соединений, поверхностно-активных веществ и т.д.

При растворении разрушаются связи между молекулами или ионами в растворенном веществе и растворителе, что связано с затратой энергии. Одновременно с этим начинается процесс комплексообразования, т.е. возникают новые связи между молекулами и ионами, образуются сольваты. Процесс сопровождается выделением энергии. Общее энергетическое изменение в системе может быть положительным или отрицательным. Так, при растворении спирта и воды, многих щелочей, кислот и других веществ в воде выделяется теплота, поэтому дополнительное нагревание приводит к уменьшению растворимости. Когда растворение сопровождается поглощением теплоты, нагревание увеличивает растворимость.

Иногда растворение сопровождается изменением суммарного объема (явление контракции) при отмеривании метанола, этанола, глицерина и других спиртов с водой.

Очевидно, что данным процессом можно управлять, варьируя различными технологическими факторами. Так, для увеличения скорости растворения (уравн. 7.1) можно изменить температурный режим, увеличить разность концентраций, уменьшить вязкость и толщину пограничного диффузионного слоя путем изменения гидродинамических условий, измельчать исходное вещество, увеличивая поверхность контакта с растворителем. Для реализации этих возможностей технологический процесс ведут в реакторах, имеющих рубашку для обогрева паром или для охлаждения системы рассолом, и перемешивающее устройство. Перемешивание позволяет перемещать слои жидкости в реакторе, при этом увеличивается разность концентраций и заменяется молекулярная диффузия в жидкой среде на конвективный и турбулентный массоперенос. Интенсивное перемешивание уменьшает толщину диффузионного пограничного слоя.

7.1.3. Способы обтекания частиц жидкостью

В условиях гетерогенного массообмена при перемешивании жидкость обтекает частицы твердой фазы разными способами:

Прямое обтекание. Происходит, когда жидкость перемещается между неподвижными частицами твердой фазы. Скорость обтекания в этом способе зависит от скорости движения жидкости.

Гравитационное обтекание. Возникает при падении частиц твердой фазы в движущейся жидкости.

Естественная циркуляция. Осуществляется за счет разности плотностей жидкости и твердой фазы.

Инерционное обтекание. Возникает под действием сил инерции, в тех случаях, когда поток или струя жидкости меняет свое направление, а твердые частицы, движущиеся в этой жидкости с определенной скоростью под действием инерции, не могут изменить направление движения. Скорость обтекания частиц в этом способе будет самой большой, а толщина диффузионного пограничного слоя у частиц твердой фазы – минимальной.

В реальных условиях массообмен происходит с участием нескольких способов обтекания. Наиболее благоприятные условия создаются при гравитационном и инерционном способах обтекания. Гидродинамический режим процесса связан не только со способом обтекания, но и со скоростью потока жидкости. При ламинарном движении жидкости скорость конвективной диффузии увеличивается только в направлении движения потока и зависит от молекулярной вязкости. При турбулентном (вихревом) потоке массоперенос может осуществляться даже в поперечном направлении потока и скорость массопереноса не зависит от молекулярной вязкости. Кроме того, перемешивание позволяет перемещать слои жидкости в реакторе, при этом увеличивается разность концентраций и заменяется молекулярная диффузия в жидкой среде на конвективный и турбулентный массоперенос. Интенсивный массоперенос способствует быстрому завершению растворения.

Растворы, применяемые в фармации, отличаются большим разнообразием и подразделяются в зависимости от агрегатного состояния растворимых в них лекарственных веществ:

- Растворы твердых веществ.
- Растворы жидких веществ.

- Растворы с газообразными лекарственными средствами.

7.1.4. Растворы твердых веществ

Большинство твердых веществ являются кристаллическими веществами. Процесс растворения кристаллического вещества состоит из двух одновременно протекающих процессов: *сольватации* (в данном случае гидратация) частиц и *разрушения кристаллической решетки*.

На рис. 7.1 показан процесс растворения натрия хлорида (кристаллическое ионное соединение) в воде (полярная жидкость). Ионы натрия хлорида взаимодействуют с дипольными молекулами воды: к положительному иону Na^+ диполи обращены своими отрицательными полюсами, а к отрицательным ионам Cl^- - положительными. Постепенно диполи воды проникают между ионами Na^+ и Cl^- в твердой фазе, отрывая их от кристалла.

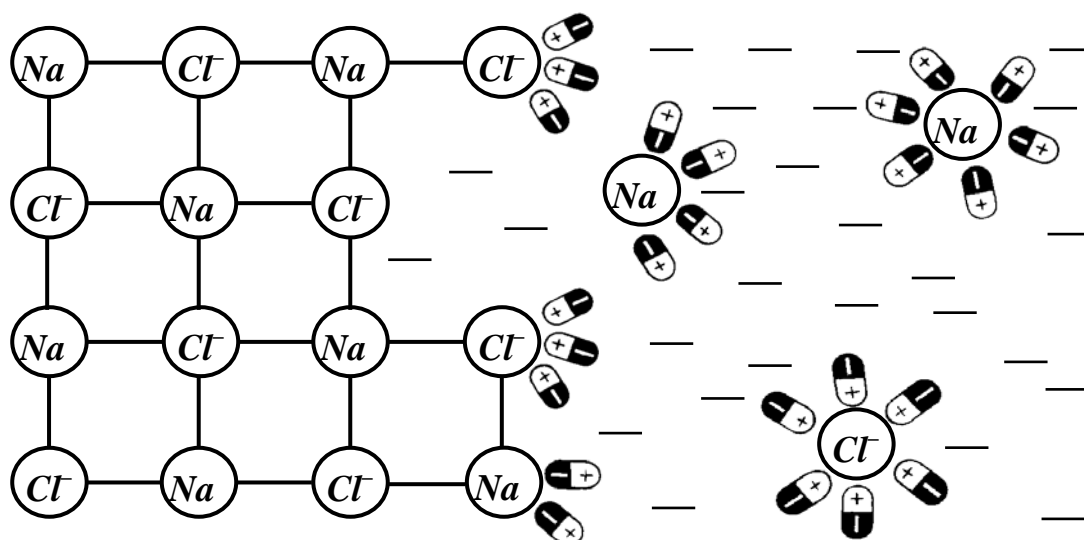


Рис. 7.1. Схема процесса разрушения кристаллической решетки натрия хлорида в воде

Для эффективности растворения важно, чтобы силы сцепления между молекулами растворителя и частицами растворяемого вещества были больше сил взаимного притяжения этих частиц между собой. Вода по сравнению с другими растворителями обладает огромной полярностью (самое высокое значение диэлектрической постоянной). Именно этим свойством обуславливаются высокая ионизирующая способность воды и ее разрушительное действие на кристаллические решетки многих полярных соединений.

При растворении веществ наблюдается поглощение или выделение теплоты. Поглощение теплоты указывает на затрату энергии. Объясняется это тем, что на перевод вещества из твердого состояния в жидкое, т.е. на растворение кристаллической решетки, обязательно расходуется энергия. Например, ионы натрия и хлора до растворения натрия хлорида в воде фиксированы в узлах кристаллической решетки, обладая при этом только вращательными и колебательными движениями. После же растворения ионы получают возможность относительно свободно двигаться внутри раствора, для чего необходимо увеличение их кинетической энергии. Увеличение ее происходит за счет отнятия энергии у растворителя в форме теплоты, в результате чего происходит охлаждение раствора. Чем прочнее кристаллическая решетка, тем значительнее охлаждение раствора.

Выделение теплоты при растворении вещества всегда указывает на активно протекающую сольватацию, т.е. образование соединений между растворимым веществом и растворителем.

Конечный тепловой эффект растворения (Q) нужно рассматривать как сумму двух слагаемых – положительного теплового эффекта сольватации (q) и отрицательного теплового эффекта разрушения кристаллической решетки ($-c$):

$$Q = q + (-c) \quad (7.3)$$

Знак теплового эффекта растворения будет зависеть от того, какое слагаемое преобладает. Если кристаллическая решетка прочна, то слагаемое ($-c$) численно больше q ; в этом случае растворение вещества будет проходить с поглощением теплоты. Наоборот, у вещества с непрочной кристаллической решеткой и сильно сольватируемых (гидратируемых) превалирует слагаемое q ; при этом растворение будет проходить с выделением теплоты. Часто положительный и отрицательный тепловые эффекты растворения оказываются одинаковыми или очень близкими друг к другу; в таких случаях при растворении мы не замечаем охлаждения или разогрева раствора.

Тепловой эффект растворения относят к 1 молю вещества, растворяемому в достаточно большом количестве растворителя. С поглощением теплоты растворяются KNO_3 [$Q = -35,66$ кДж/(г · моль)], KI ($-21,39$), $NaCl$ ($-5,02$), $NaBr$ ($-0,79$) и многие другие кристаллические вещества. С выделением теплоты растворяются $AgNO_3$ [$Q = +33,6$ кДж/(г · моль)], $NaOH$ ($+41,86$) и некоторые другие вещества. При растворении кристаллогидратов в воде наблюдается более

низкий тепловой эффект, чем при растворении безводной соли. Например, теплота растворения безводного CaCl_2 равна $+72,88$ кДж/(г·моль), а $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ составляет $-18,04$ кДж/(г·моль). Разница $(+72,88) - (-18,04) = 90,92$ кДж представляет собой теплоту образования кристаллогидрата.

7.1.5. Растворы жидких веществ

Жидкости по отношению друг к другу обнаруживают разнообразную способность к смешиванию (взаимному растворению): от полной нерастворимости и до смешиваемости в любых количественных соотношениях.

В форме водных растворов обычно применяются жидкие лекарственные вещества, обладающие полной взаимной растворимостью, но могут быть прописаны и вещества с ограниченной растворимостью в воде. В случае растворения полярных соединений происходят гидратация полярных молекул и диссоциация их в растворе на свободные гидратированные ионы (рис. 7.2). Например, так себя ведут молекулы HCl , диссоциирующие в водных растворах на свободные гидратированные ионы H^+ и Cl^- .

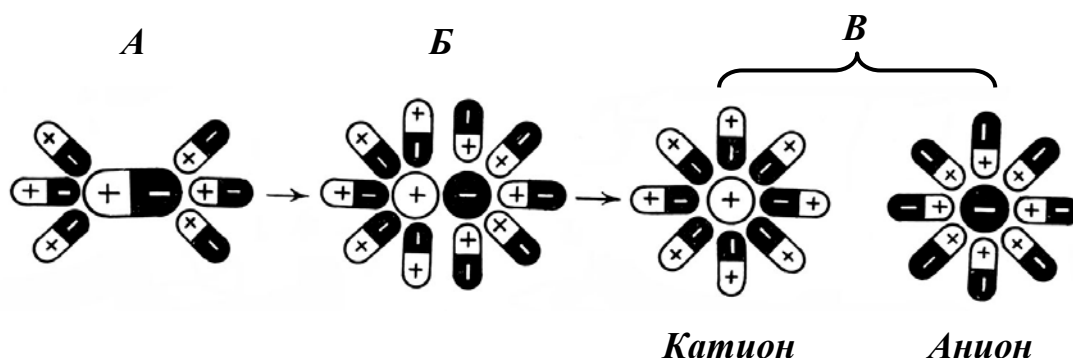


Рис. 7.2. Схема ионизации полярного электролита

При растворении неорганических кислот в воде наблюдается выделение теплоты. Например, теплота растворения H_2SO_4 равна $+22,07$ ккал/(г·моль), $\text{HCl} +17,94$ ккал/(г·моль), $\text{HNO}_3 +7,95$ ккал/(г·моль). Очевидно, что во всех этих случаях положительный эффект гидратации значительно выше отрицательного теплового эффекта разрушения ассоциатов молекул. Аналогичная картина имеет место и при растворении этилового спирта в воде.

При растворении жидкостей в жидкости заметнее, чем при растворении твердых веществ в жидкости, происходит увеличение или уменьшение суммар-

ного объема. Увеличение суммарного объема обычно зависит от разрушения ассоциатов молекул. Уменьшение суммарного объема (сжатие, концентрация) чаще всего вызывается образованием соединений между смешиваемыми жидкостями. Изменение объема раствора, если оно вызвано его самоохлаждением или саморазогреванием при приготовлении, носит временный характер и должно учитываться при приготовлении растворов по объему.

Знания технологических основ растворения важны и при изготовлении почти всех лекарственных форм, где растворы являются полупродуктами или вспомогательными компонентами при изготовлении конкретной лекарственной формы.

7.2. ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТВОРИТЕЛЕЙ

В процессе приготовления жидких лекарственных форм всегда используется растворитель, который является соответственно дисперсионной средой. Под **растворителями** понимают химические соединения или смеси способные растворять различные вещества, т.е. образовывать с ними однородные системы – растворы.

Растворители могут быть **полярными и неполярными** веществами. К первым относятся жидкости, сочетающие большую диэлектрическую постоянную, большой дипольный момент с наличием функциональных групп, обеспечивающих образование координационных (большой частью водородных) связей: вода, кислоты, низшие спирты и гликоли, амины и т.д. Неполярными растворителями являются жидкости с малым дипольным моментом, не имеющие активных функциональных групп, например углеводороды, галоидоалкилы и др.

При выборе растворителя приходится пользоваться преимущественно эмпирическими правилами, поскольку предложенные теории растворимости не всегда могут объяснить сложные соотношения между составом и свойствами растворов. Чаще всего руководствуются старинным правилом: “*Подобное растворяется в подобном*” (“*Similia similibus solventur*”). Практически это означает, что для растворения какого-либо вещества наиболее пригодны те растворители, которые структурно сходны и, следовательно, обладают близкими или аналогичными химическими свойствами. Однако имеются исключения из этого правила, особенно это касается органических соединений.

К растворителям, используемым при приготовлении жидких лекарственных форм, предъявляют определенные требования:

- иметь высокую растворяющую способность;
- они должны быть стойкими при хранении,
- химически и фармакологически индифферентными;
- не обладать неприятным вкусом и запахом;
- должны быть доступными по стоимости;
- не являться средой для развития микроорганизмов.

В качестве растворителей в медицинской практике для приготовления растворов используют: воду очищенную, спирт этиловый, глицерин, жирные и минеральные масла, хлороформ, эфир диэтиловый и др. В настоящее время ассортимент растворителей значительно расширился за счет кремнийорганических соединений, этилен- и пропиленгликолей, полиэтиленоксидов, диметилсульфоксида и других веществ.

Исходя из химической классификации, все растворители разделяют на *неорганические и органические, водные и неводные.*

7.2.1. Водные растворители

Вода очищенная (Aqua purificata). Из неорганических соединений является самым распространенным растворителем. Вода фармакологически индифферентна, доступная и хорошо растворяет многие лекарственные вещества, но в тоже время в ней очень легко и быстро гидролизуются некоторые вещества и развиваются микроорганизмы.

Вода очищенная, используемая в фармацевтическом производстве, должна быть максимально химически очищена и отвечать соответствующей НД. В каждой серии полученной воды обязательно проверяют значение рН (5,0-6,8), содержание общего органического углерода – не более 0,5 мг/л, нитратов – не более 0,00002% (0,2 ppm), хлоридов, сульфатов, кальция и магния, тяжелых металлов – не более 0,00001% (0,1 ppm). Допускается наличие солей аммония – не более 0,00002%, сухого остатка – не более 0,001%, бактериальных эндотоксинов – менее 0,25 МО/мл. Для непрерывной оценки качества получаемой воды используется измерение удельной электропроводности, которая должна быть – не более $4,3 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ при температуре 20 °С. Однако метод недостаточно объективен, так как результат зависит от степени ионизации молекул воды и примесей. В во-

де очищенной методом мембранной фильтрации определяют общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов – не более 100 в 1 мл.

Воду очищенную в промышленных условиях, в основном, получают из питьевой (водопроводной) или деминерализованной (обессоленной) воды, которая прошла специальную водоподготовку.

Водоподготовкой называют улучшение качества воды, поступающей из водоисточника для производственного использования.

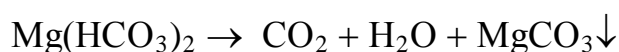
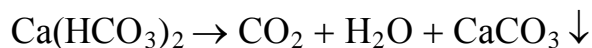
7.2.2. Водоподготовка

Фармацевтическое производство является крупным потребителем водопроводной воды питьевого качества, обессоленной и очищенной воды.

Питьевая водопроводная вода должна быть безопасна как в эпидемическом отношении, так и безвредна по химическому составу, а также иметь благоприятные органолептические свойства. Эпидемическая безопасность воды определяется общим числом микроорганизмов и числом бактерий группы кишечных палочек. По микробиологическим показателям питьевая вода должна соответствовать требованиям нормативной документации.

Одним из источников получения водопроводной воды является природная вода, содержащая большое количество химических примесей и поэтому ее подвергают специальному очищению.

Основным требованием водоподготовки является использование исходной воды, которая не содержит или содержит минимальное количество примесей, способных при дистилляции в аппаратах образовывать твердый слой – накипь. В образовании накипи участвуют различные вещества – основные из них – гидрокарбонаты кальция и магния, которые при нагревании распадаются на свободную углекислоту и нерастворимые кальция и магния карбонаты:



Воду, содержащую много солей кальция и магния, называют *жесткой*, а воду с незначительным количеством их – *мягкой*. Полной жесткостью воды называют жесткость природной воды, не подвергавшейся нагреванию или какому-либо другому виду умягчения. Под общей жесткостью воды понимают суммарную концентрацию солей кальция и магния.

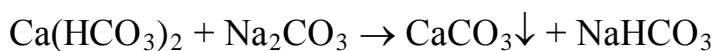
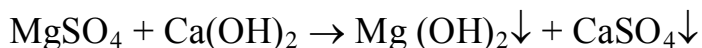
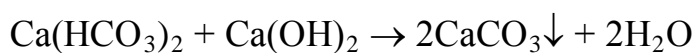
При нагревании гидрокарбонаты кальция и магния в воде разлагаются, и в осадок выпадают карбонаты кальция и магния. В результате жесткость воды уменьшается, поэтому иногда употребляется термин «устраняемая» или «временная» жесткость воды. Жесткость, оставшуюся после кипячения в воде в течение часа, называют *постоянной*. Жесткость воды выражается в миллиграмм-эквивалентах (мг-экв) кальция и магния, содержащихся в 1 л воды. По жесткости воду классифицируют:

- ✓ очень мягкая – 0-1,5
- ✓ мягкая – 1,5-3
- ✓ средняя – 2-6
- ✓ очень жесткая – более 10.

В образовании накипи также участвуют минеральные соли, механические примеси, растворенные органические вещества, кремнезем, силикаты, железа гидрокарбонат, глинозем и другие вещества, которые необходимо обязательно удалить. В зависимости от характера примесей и назначения воды, ее очистку ведут различными способами.

Удаление механических примесей. Механические примеси обычно отделяют отстаиванием с последующей декантацией или фильтрованием. С этой целью используют песочные фильтры. Воду с высокой временной и постоянной жесткостью подвергают предварительному умягчению, которое может осуществляться двумя методами:

1. Метод осаждения. Этот метод заключается в переводе ионов кальция и магния в малорастворимые соединения путем прибавления к воде растворов рассчитанных количеств гидрата окиси кальция, едкого натрия, кристаллического натрия карбоната и др.



После нескольких часов взаимодействия накипеобразователей с указанными реагентами образуются осадки, которые затем удаляются отстаиванием или фильтрованием.

2. Метод ионного обмена. Метод основан на обмене катионов кальция и магния на катионы натрия или водорода, содержащиеся в практически нерастворимом в воде материале – катионите.

Вода, прошедшая через катионитовые фильтры, будет содержать только натриевые соли или минеральные кислоты, которые хорошо растворимы и не способны образовывать накипи в аппаратах для перегонки. Данный метод имеет ряд преимуществ перед осаждением: более качественное устранение жесткости воды; простое устройство и обслуживание аппаратуры; низкая стоимость водоподготовки; возможность одновременного удаления органических веществ. К недостатку метода относится увеличение щелочности и количества некоторых солей в умягченной воде.

Более подробно данный метод описан в разделе, посвященному получению деминерализованной воды способом ионного обмена.

Коагуляция коллоидных примесей. Коллоидную муть можно удалить лишь после предварительного укрупнения взвешенных частиц. Для разрушения коллоидной системы необходимо нейтрализовать электрический заряд частиц. Лишенные заряда частицы под влиянием сил взаимного притяжения соединяются – коалесцируют. В качестве таких электролитов используют алюминия сульфат или квасцы алюмокалиевые. При наличии в воде аммиака, главным источником которого в природных водах являются белковые соединения, перед началом дистилляции в исходную воду также добавляют квасцы (5 частей на 10 л воды). В результате взаимодействия квасцов и аммиака образуется нелетучий аммония сульфат и выделяется хлористоводородная кислота. Для связывания последней перед началом перегонки прибавляют кристаллический двузамещенный натрия фосфат (3,5 частей на 10 л воды).

Токсикологические показатели качества воды характеризуют безвредность ее химического состава. Концентрация химических веществ, встречающихся в природных водах или добавляемых к воде в процессе ее обработки, не должна превышать существующих нормативов.

Воду деминерализованную (обессоленную) получают, как правило, из водопроводной воды питьевого качества, которая предварительно подвергается тщательному анализу, т.к. в ней содержится значительное количество растворенных и взвешенных веществ. *Деминерализация воды* (освобождение от при-

сутствия нежелательных катионов и анионов) в промышленных условиях проводится с помощью *ионного обмена и методов разделения через мембрану*.

Ионный обмен основан на использовании ионитов – сетчатых полимеров разной степени сшивки, с гелевой или микропористой структурой, ковалентно связанных с ионогенными группами. Диссоциация этих групп в воде или растворах дает ионную пару – фиксированный на полимере ион и подвижный противоион, который обменивается на ионы одноименного заряда (катионы или анионы) из раствора.

Промышленная ионообменная установка состоит из 3-5 пар катионитовых и анионитовых колонок (рис. 7.3).

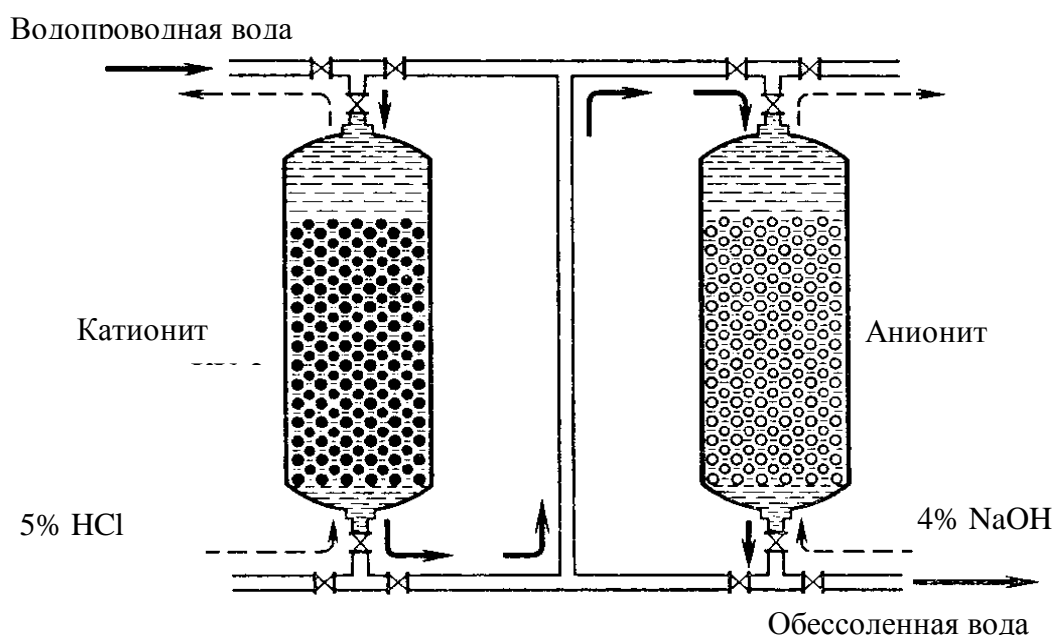
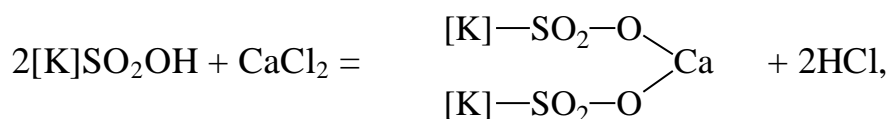
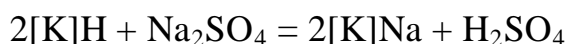


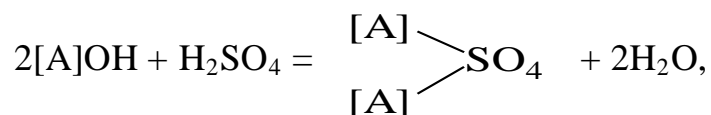
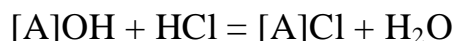
Рис. 7.3. Принцип работы ионообменной установки

В фармацевтической промышленности используют сильно кислотные сульфокатиониты КУ-1, КУ-2 и пористый КУ-23. В Н-форме (катионит с подвижным атомом водорода) они обменивают все катионы, содержащиеся в воде. Ионообмен на катионите можно представить в следующем виде:



где К – полимерный каркас катионита.

Применяемые длительное время слабоосновные марки ЭДЭ-10П заменяются на сильноосновные АВ-171 и АВ-17, которые в ОН-форме (анионит с подвижной гидроксильной группой) обменивают все анионы, содержащиеся в воде. Реакция анионного обмена проходит по следующей схеме:



где А – полимерный каркас анионита.

Среди **методов разделения через мембрану** можно выделить: *обратный осмос, ультрафильтрацию, диализ и электродиализ, испарение через мембрану*. Эти методы основаны на использовании перегородок, обладающих селективной проницаемостью, благодаря чему возможно получение воды без фазовых и химических превращений.

Обратный осмос (гиперфильтрация) – переход растворителя (воды) из раствора через полупроницаемую мембрану под действием внешнего давления. Избыточное рабочее давление солевого раствора намного больше осмотического. Движущей силой обратного осмоса является разность давлений по обе стороны мембраны. Этот метод разделения впервые был предложен в 1953 году Ч.Е. Рейдом для обессоливания воды.

Ультрафильтрация – процесс мембранного разделения растворов высокомолекулярных соединений под действием разности давлений. Данный метод используют, когда осмотическое давление несоизмеримо мало в сравнении с рабочим давлением. Движущей силой является разность давлений – рабочего и атмосферного.

Для разделения применяют мембраны двух типов:

1. *Пористые* – с размером пор 10^{-4} – 10^{-3} мкм (0,1–1 нм). Селективная проницаемость основана на адсорбции молекул воды поверхностью мембраны и ее порах. При этом образуется сорбционный слой толщиной несколько нанометров. Адсорбированные молекулы перемещаются от одного центра адсорбции к другому, не пропуская соли. В нашей стране выпускаются ультрафильтрационные ацетатцеллюлозные мембраны – УАМ 50м с диаметром пор до 5 нм, УАМ 100м – 7,5 нм, УАМ 150м – 12,5 нм, УАМ 200м – 17,5 нм, УАМ 300м – 25,0 нм и УАМ 500 м – более 30,0 нм.

2. *Непористые диффузионные* мембраны образуют водородные связи с молекулами воды на поверхности контакта. Под действием избыточного давления эти связи разрываются, молекулы воды диффундируют в противоположную сторону мембраны, а на образовавшиеся места проникают следующие. Таким образом, вода как бы растворяется на поверхности и диффундирует внутрь слоя мембраны. Соли и почти все химические соединения, кроме газов, не могут проникнуть через такую мембрану. В нашей стране выпускаются гиперфилтрационные ацетатцеллюлозные мембраны МГА-80, МГА-90, МГА-95, МГА-100. Цифры в марке означают процент селективности (S), который рассчитывают по следующей формуле:

$$S = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times 100\%, \quad (7.4)$$

где C_1 и C_2 – концентрации вещества в исходном растворе и фильтрате, мг/мл.

Электродиализ. Механизм разделения основан на направленном движении ионов в сочетании с селективным действием мембран под влиянием постоянного тока. В качестве ионообменных мембран применяются:

- *катионитовые* марки МК-40 с катионитом КУ-2 в Na-форме и основой на полиэтилене высокой плотности и МК-40 л, армированная лавсаном;
- *анионитовые* марки МА-40 с анионитом ЭДЭ-10П в Cl-форме на основе полиэтилена высокой плотности и МА-41 л – мембрана с сильноосновным анионитом АВ-17, армированная лавсаном. Выпускаются электродиализные установки ЭДУ-100 и ЭДУ-1000 производительностью 100 и 1000 м³/сут.

Испарение через мембрану. Растворитель проходит через мембрану и в виде пара удаляется с ее поверхности в потоке инертного газа или под вакуумом. Для этой цели используют мембраны из целлофана, полиэтилена, ацетатцеллюлозы и др.

Преимуществом мембранных методов, все больше внедряемых в производство, является значительная экономия энергии. Расход ее при получении воды очищенной или аналогичной по чистоте деминерализованной составляет (кВт·час/м³): дистилляцией – 63,6; электролизом – 35,8; обратным осмосом – 3,7. Также сравнительно легко возможно регулировать качество воды. Недостатком методов является опасность концентрационной поляризации мембран и

пор, что может вызвать прохождение нежелательных ионов или молекул в фильтр.

Деминерализованная вода используется для мойки стеклотары, укупорочных и вспомогательных материалов, а также для питания аквадистилляторов при получении воды очищенной (дистиллированной) и воды для инъекций.

Воду очищенную получают, в основном, методом дистилляции водопроводной питьевой или деминерализованной воды в дистилляционных аппаратах различных конструкций. Основными узлами любого дистилляционного аппарата являются испаритель, конденсатор и сборник. Сущность метода перегонки заключается в том, что исходную воду заливают в испаритель и нагревают до кипения. Происходит фазовое превращение жидкости в пар, при этом водяные пары направляются в конденсатор, где конденсируются и в виде дистиллята поступают в приемник. Такой метод требует затрат большого количества энергии, поэтому в настоящее время на некоторых заводах получают воду очищенную методами разделения через мембрану.

Получение очищенной воды дистилляцией на фармацевтических предприятиях осуществляется с помощью дистилляционных аппаратов, высокопроизводительных колонных установок и различных конструкций термокомпрессионных дистилляторов. Для недистилляционных методов получения воды применяют 2-3-х ступенчатые установки обратного осмоса с ультрафильтрацией различных производителей «Джерело-600» (Украина), «Осмотрон», «Мультиритрон» (Швейцария), «Osmocarb» (Англия) и др.

При получении стерильных препаратов не парентерального назначения, предназначенных для применения детям до одного года, для промывания больших раневых поверхностей, ожогов, после хирургических вмешательств и др., для приготовления растворов с лимитом пирогенности используют воду высокоочищенную или воду для инъекций.

Высокоочищенная вода (Aqua valde purificata), т.е. особо чистая, апиrogenная, свободная от примесей органических и неорганических веществ должна отвечать всем требованиям ГФУ. Ее получают комбинированными методами мембранного разделения (например, методом двойного осмоса с деионизацией и ультрафильтрацией) на специально сконструированном оборудовании. Для обеспечения надлежащего качества такой воды следует использовать валиди-

рованные процедуры и регулярный контроль электропроводности и микробной чистоты в процессе производства.

Вода для инъекций (Aqua pro injectionibus) должна удовлетворять всем требованиям, предъявляемым к воде очищенной, а также должна быть стерильной и апирогенной. Вода для инъекций должна быть свободной от механических видимых включений, которые определяют в соответствии с руководящими документами. Срок использования воды для инъекций регламентируется 24 часами с момента получения, при условии ее хранения в асептических условиях.

Устройство и принципы работы оборудования для получения воды очищенной и воды для инъекций приведено в главе 20.

7.2.3. Неводные растворители

Ряд лекарственных веществ из-за плохой растворимости в воде либо не могут применяться в медицинской практике, либо в значительной степени теряют свой терапевтический эффект. Для получения растворов из таких веществ применяют неводные растворители: спирты, эфиры, масла и др. Часто используют смешанные растворители, которые обладают большей растворяющей способностью, чем отдельный растворитель. Неводные растворители, наряду с общими требованиями должны быть малотоксичными, прозрачными, иметь незначительную вязкость.

Спирт этиловый (Spiritus aethylicus). Прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, кипит при температуре 78°C. В фармацевтическом производстве применяют этиловый спирт (C₂H₅OH), получаемый путем сбраживания крахмалосодержащего сырья – в основном картофеля и зерна. Сбраженное сусло, содержащее 8-10% спирта, укрепляют путем простой перегонки. Получают спирт-сырец, содержащий до 88% спирта. Спирт-сырец очищают от летучих органических кислот (преимущественно уксусной, молочной, масляной), сивушных масел (высших спиртов, одного гомологического ряда с этиловым спиртом – пропилового, изобутилового, изоамилового и др.), эфиров (уксусно-этилового, масляно-этилового и др.), альдегидов (уксусный альдегид и др.) и одновременно укрепляют до 95-96% путем многократной перегонки, называемой *ректификацией*. Этанол другого происхождения для производства лекарственных препаратов не используется в

связи с присутствием недопустимых примесей (спирт метиловый и другие соединения).

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

Спирт смешивается во всех соотношениях с водой, глицерином, эфиром, хлороформом. Он нейтральный, не окисляется кислородом воздуха, имеет бактериостатическое и бактерицидное действие.

К отрицательным свойства спирта следует отнести его неиндифферентность, смертельная доза 96% спирта этилового около 200-300 мл. Он способствует осаждению белков, ферментов, легко воспламеняется, имеет высокую гигроскопичность, несовместим с окислителями, с некоторыми солями образует кристаллические соединения.

Этиловый спирт является одним из наиболее часто применяемых растворителей в производстве фармацевтических препаратов. На производство поступает 96,2-96,7% этанол, который разводят водой или слабым спиртом до требуемой концентрации.

Концентрация этанола выражается в объемных процентах (%) и в процентах по массе [% (m)]. Если нет специального обозначения, подразумевается объемный процент. Концентрация этанола в объемных процентах (C_v) показывает какое количество мл безводного этанола содержится в 100 мл водноспиртового раствора при 20°C. Концентрация этанола в процентах по массе (C_m) показывает, какое количество г безводного этанола содержится в 100 г водноспиртового раствора. Соотношение между объемными процентами и процентами по массе приведены в ГФУ, составленной на основании зависимости:

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

где $\rho_{б/в}$ – плотность безводного этанола;

$\rho_{р/р}$ – плотность водноспиртового раствора.

Содержание этанола в водно-спиртовых растворах определяют *стеклянным и металлическим спиртомерами*, а также по плотности с помощью *денсиметра (ареометра) или пикнометра* (рис. 7.4). По значению плотности при 20°C определяют C_v и C_m , используя таблицы ГФУ. По величине плотности, полученной при других температурах, и для показаний стеклянного и металли-

ческого спиртомеров перевод в объемные процента при 20°C проводят также с помощью таблиц издательства стандартов.

Концентрацию этанола определяют *стеклянными спиртомерами* класса 0,1 (цена деления 0,1%) или класса 0,5. Арбитражные определения крепости спиртовых растворов проводят металлическими или стеклянными спиртомерами класса 0,1. Для практических целей пользуются спиртомерами класса 0,5 со встроенным термометром. Комплект состоит из двух или трех спиртомеров (измеряющих концентрацию в пределах 0-60%, 60%-100% или 0-40%, 40-70%, 70-100%). Стеклянный спиртомер при температуре 20°C показывает концентрацию этанола в объемных процентах. Но в условиях крупных фармацевтических производств крепость спирта чаще необходимо измерять при температуре, отличающейся от 20°C. В этих случаях определение проводят при фактической температуре, а полученные значения стеклянного спиртомера при температуре определения приводят к 20°C с помощью таблицы III (Таблицы для определения содержания этилового спирта в водноспиртовых растворах. Издательство стандартов 1979 г).

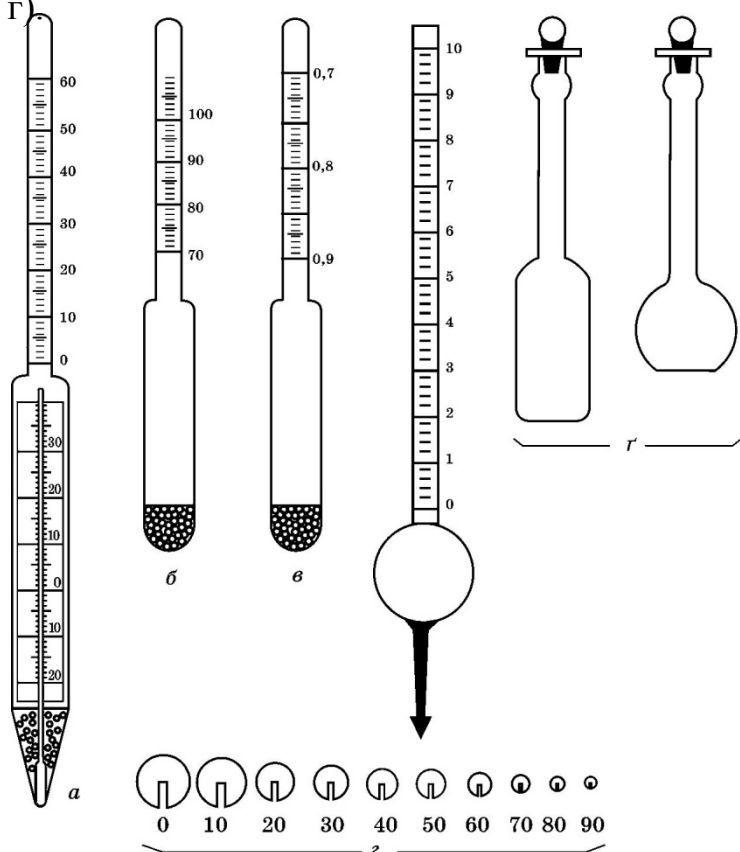


Рис. 7.4. Приборы для определения концентрации этанола:

a – стеклянный спиртомер со встроенным термометром; *б* – стеклянный спиртомер; *в* – денсиметр (ареометр); *г* – металлический спиртомер; *д* – пикнометры

Более точно (с точностью 0,1%) концентрацию спирта определяют с помощью *металлического спиртомера* (рис. 7.4 з) представляющего собой полый шар с припаянной шкалой сверху и коническим стержнем для навешивания гирь снизу. На шкале нанесены деления от 0 до 10, каждое из которых разделено на 5. Под нулевым делением шкалы нанесено деление 100. К спиртомеру прилагаются 10 гирек в форме шарового сегмента с прорезью с номерами 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90. Самая большая гирька имеет нулевой номер, самая легкая – номер 90. Показания металлического спиртомера являются условными и складываются из показания гирьки и шкалы. При погружении спиртомера без гирьки к показаниям шкалы прибавляют 100. Концентрацию этанола (Cv) по показаниям металлического спиртомера определяют с помощью таблицы IV издательства стандартов.

Денсиметр (ареометр) при температуре 20°C показывает плотность водно-спиртового раствора, по которой находят концентрацию этанола, пользуясь алкоholeметрической таблицей. Концентрацию этанола по показаниям денсиметра при температуре, отличающейся от 20°C, определяют с помощью таблицы II издательства стандартов. Точность до 0,01.

Более точные определения плотности растворов (до 0,001) проводят с помощью *пикнометра* при 20°C, по полученным данным рассчитывают плотность при 20°C (с учетом плотности воздуха при нормальном барометрическом давлении) и находят концентрацию этанола по алкоholeметрической таблице.

Содержание спирта в водно-спиртовом растворе можно также определить *рефрактометрически, по величине поверхностного натяжения и по температуре кипения.*

Разбавление водно-спиртовых растворов проводится по объему и по массе. При этом удобно исходить из уравнения материального баланса по абсолютному спирту:

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

где X – количество крепкого спирта;

a - концентрация крепкого спирта;

p- количество спирта требуемой концентрации;

b – требуемая концентрация.

В случае разбавления слабыми спиртами формула (7.6) принимает вид:

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

где c – концентрация слабого спирта.

Расчеты могут быть проведены по правилу «звездочки»:

$$\begin{array}{ccc} a & & b-c \text{ – количество крепкого раствора} \\ & \searrow \quad \swarrow & \\ & b & \\ & \swarrow \quad \searrow & \\ c & & a-b \text{ – количество разбавителя} \\ & & \hline & & a-c \text{ – количество раствора требуемой концентрации} \end{array} \quad (7.8)$$

С левой стороны, сверху, записывается концентрация крепкого раствора a ; внизу слева – концентрация разбавителя, слабого раствора c , в случае чистого растворителя $c = 0$. В центре записывается требуемая концентрация b . Цифры справа получают при вычитании по диагонали из большего меньшее. Они показывают соответствующие (по горизонтали) количества крепкого раствора ($b - c$) и разбавителя ($a - b$). При сложении этих величин получают количество раствора ($a - c$) требуемой концентрации.

Формулы (7.6), (7.7) и (7.8) справедливы для расчетов по разведению как в массовых, так и в объемных процентах. Но следует помнить, что в случае разведения *объемов* может быть использована только *объемная концентрация*, в случае разведения *массовых количеств* – только *концентрация по массе*.

При разбавлении по объему рассчитывают необходимый объем крепкого этанола. Определение количества воды затруднено вследствие явления *контракции*, т.е. уменьшения объема смеси воды и этанола против их арифметической суммы. Поэтому проще не рассчитывать необходимое количество воды, а к рассчитанному количеству крепкого этанола добавить воду до требуемого объема при температуре 20°C. Можно также пользоваться алкоголеметрическими таблицами фармакопеи.

Учет этанола. На химико-фармацевтических предприятиях учет производится по объему безводного этанола при 20°C. Склады фармацевтических предприятий получают этанол-ректификат по объему. В документации указывают температуру в мернике, показания металлического спиртомера, концентрацию этанола (при 20°C), множителя объемного содержания безводного этанола, объема безводного этанола при 20°C.

В производственных условиях этанол разводят в основном по массе (температура при этом не имеет значения). Объемную концентрацию этанола пере-

водят в проценты по массе и проводят расчеты по формулам (7.6) и (7.7) или по правилу смешения (7.8). Перевод объема полученного этанола-ректификата в массу проводится путем взвешивания, а также по расчету через абсолютный этанол.

Хранится спирт в спиртохранилище фармацевтического предприятия, имеющего стандартные мерники, которые поверяются специальной службой стандартизации. На производство этанол отпускается по мере надобности при помощи мерников. При этом учет ведут по массе 96% (или 95%) этанола, по объему этанола безводного или по объему при фактической концентрации. В связи с этим количество полученного и израсходованного этанола пересчитывают на 96% этанол или объем безводного этанола при 20°C.

Глицерин (Glycerinum) (пропантриол-1, 2, 3; 1, 2, 3-триоксипропан) $\text{CH}_2\text{OHCHONCH}_2\text{OH}$ – трёхатомный спирт; сиропообразная бесцветная вязкая жидкость сладкого вкуса, без запаха. Глицерин может оставаться жидким при очень низких температурах, но дистиллированный глицерин высокой чистоты при очень медленном охлаждении может быть получен в виде кристаллов орторомбической формы, температурой плавления 17,9 °C; при переохлаждении до минус 70-100 °C можно получить стекловидный глицерин.

Чистый глицерин кипит при 290 °C; при малейшем загрязнении перегоняется с разложением; без разложения перегоняется в вакууме и с перегретым паром. Температура кипения водных растворов глицерина уменьшается с понижением концентрации глицерина (при содержании 5 % воды температура кипения составляет 160-161 °C), плотность его равна 1,26362 г/см³.

Растворяется в воде, спирте и в смеси спирта и эфира, но не растворяется в эфире, хлороформе и жирных маслах. Глицериновые растворы легко смываются водой и имеют меньшую адсорбцию растворенных веществ. При смешивании с водой происходит уменьшение объёма (контракция), достигающее наибольшего значения для смеси, содержащей 57% глицерина, одновременно повышается температура. Глицерин гигроскопичен, он поглощает до 40% воды (по весу), растворяет многие органические и неорганические вещества: соли, едкие щёлочи, сахара, ароматические спирты и другие.

В фармацевтической практике используют не абсолютный глицерин, как и спирт этиловый, а разбавленный водой, с содержанием глицерина 86-90% и плотностью 1,225-1,235, т.е. с содержанием воды 12-15%. Это связано с тем,

что безводный глицерин очень гигроскопичен и обладает раздражающими свойствами.

Эфир медицинский (*Aether medicinalis*). Бесцветная, прозрачная, легко-воспламеняющаяся жидкость своеобразного запаха, жгучего вкуса. Эфир медицинский чаще называют эфиром. Он растворяет многие лекарственные вещества. Растворяется в 12 частях воды, смешивается во всех отношениях со спиртом этиловым, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами. По своей растворяющей способности аналогичен хлороформу – в нем растворяются те же лекарственные вещества и приблизительно в той же концентрации, что и в хлороформе.

Пары эфира ядовиты, они имеют способность опускаться вниз, очень подвижные и могут накапливаться на далеком расстоянии от источника испарения. Температура воспламенения эфира – 40°C. Он, как и хлороформ, имеет наркотическое действие, относится к списку Б, в неводных растворах используется редко – только в комбинации с другими растворителями.

Хлороформ (*Chloroformium*). Бесцветная, прозрачная, подвижная жидкость с характерным запахом и сладким вкусом. Смешивается во всех соотношениях со спиртом этиловым, эфиром. В хлороформе хорошо растворяются лекарственные вещества, нерастворимые или малорастворимые в воде. Он имеет, как и все галогенпроизводные, наркотическое и дезинфицирующее действие, относится к сильнодействующим веществам. Список Б.

Хлороформ используется, главным образом, в лекарственных формах для наружного применения, как правило, в комбинации с другими растворителями – спиртом этиловым, эфиром, жирными маслами.

Жирные масла (*Olea pinguis*). Представляют собой смеси сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот. По внешнему виду – прозрачные или слегка окрашенные маслянистые жидкости без запаха или со слабым характерным запахом. В производстве растворов используют рафинированные растительные масла, полученные только методом холодного прессования.

Как и все жиры, растительные масла не смешиваются с водой, малорастворимы в спирте этиловом, но легко в эфире и хлороформе.

Для приготовления лекарственных препаратов чаще всего используют: миндальное, персиковое, оливковое, подсолнечное, соевое и другие масла. Качество их регламентировано соответствующими фармакопейными статьями по

определенным показателям: вязкость, число омыления, йодное, кислотное, эфирное числа и др. Растворение лекарственных веществ в них, как и в глицерине, следует проводить при нагревании.

Будучи биологически безвредными, фармакологически индифферентными, растительные масла имеют невысокую химическую стабильность. Наличие в их составе ненасыщенных жирных кислот является причиной их прогоркания. При этом в результате окисления и гидролиза жиров образуются перекисные соединения, альдегиды и другие продукты, а масла приобретают неприятный вкус и запах. Свет, кислород воздуха, влага и различные микроорганизмы усиливают эти процессы.

Масло вазелиновое (*Oleum vaselini*). Представляет собой фракцию нефти. Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость без вкуса и запаха, представляет смесь граничных углеводородов $C_{10}H_{22}$ - $C_{15}H_{32}$. Смешивается во всех соотношениях с эфиром, хлороформом, бензином, маслами, кроме касторового, не растворяется в воде и спирте. По растворяющей активности можно сравнить с растительными маслами.

Масло вазелиновое не впитывается кожей и слизистыми оболочками, уменьшает резорбцию лекарственных веществ. Существенным недостатком является то, что при нанесении на кожу оно в значительной мере препятствует ее газо- и теплообмену. По этой причине, а также из-за ограниченной растворяющей способности используется реже, чем растительные масла. Более широко используется в технологии мягких лекарственных форм.

Димексид (*Dimexidum*) – диметилсульфоксид. Сероорганическое соединение, производное диоксида серы. Бесцветная, прозрачная жидкость или бесцветные кристаллы со специфическим запахом, очень гигроскопичен.

Смешивается во всех соотношениях с водой, спиртом, ацетоном, глицерином, хлороформом, эфиром, маслом касторовым. Является растворителем лекарственных веществ различной химической природы.

Интерес к этому растворителю связан не только с его высокой растворяющей способностью, но и со свойством легко проникать через неповрежденные ткани, проводя с собой растворенные вещества. Кроме того, димексид обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, а также антимикробным эффектом. Эти свойства димексида широко используются в технологии жидких и мягких лекарственных форм.

Полиэтиленгликоли (ПЭГ), получаемые путем поликонденсации окиси этилена и этиленгликоля, которые различаются по средней молекулярной массе. ПЭГ 200, 300, 400, 600 – вязкие, бесцветные, прозрачные, умеренно гигроскопичные жидкости со слабым характерным запахом. Они нейтральны, физиологически индифферентны, растворимы в воде и спирте, устойчивы при хранении и не подвергаются гидролизу.

ПЭГ обладает способностью растворять многие лекарственные вещества. В качестве растворителей применяются низкомолекулярные поликонденсаты, находящиеся при нормальных условиях в жидком состоянии. Чаще всего используется полиэтиленоксид (ПЭО 400), как прекрасный растворитель сульфаниламидов, анестезина, камфоры, бензойной и салициловой кислот, фенобарбитала.

При производстве жидких лекарственных форм в качестве растворителей также используются этилолеат, бензилбензоат, эсилон-4, эсилон-5 и ряд других.

7.3. ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Производство нестерильных жидких лекарственных форм должно осуществляться в производственных помещениях с классом чистоты не ниже D. В тех случаях, когда предусмотрена стерильность продукции, должны использоваться помещения С или А\В классов чистоты.

Технология жидких лекарственных форм зависит от свойств действующих веществ (агрегатное состояние, растворимость и др.) и свойств растворителя (природа, вязкость, летучесть и др.). Однако технологические подходы к их производству одинаковы и сводятся к растворению или смешиванию веществ, очистке раствора от механических примесей, фасовке и упаковке готового продукта.

7.3.1. Растворение веществ

Основной стадией приготовления растворов, капель и сиропов является растворение лекарственных и вспомогательных веществ в растворителе. Данная стадия осуществляется в реакторах при постоянном перемешивании. Для растворения трудно- и медленно-растворимых веществ используют реакторы с ру-

башками. Для приготовления масляных или глицериновых растворов также используют реакторы с подогревом.

Как правило, растворение веществ проходит без особых трудностей. Но следует помнить, что при растворении этанола, многих щелочей, кислот и других веществ в воде выделяется тепло, поэтому дополнительное нагревание для ускорения процесса приводит к уменьшению растворимости. Иногда растворение сопровождается изменением суммарного объема, это происходит при смешивании этанола, глицерина и других спиртов с водой.

Все лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой готовятся массообъемным методом, за исключением тех, где в качестве растворителя используются жидкости с большей удельной массой, вязкие или летучие.

Процессом растворения можно управлять, варьируя различными технологическими факторами. Так, для увеличения скорости растворения можно изменять температурный режим, увеличивать разность концентраций, уменьшать вязкость и толщину пограничного диффузионного слоя путем изменения гидродинамических условий, измельчать исходное сырье, увеличивая поверхность контакта с растворителем и т.д. Перемешивание позволяет перемещать слои жидкости в реакторе, увеличивая разность концентраций и заменяя молекулярную диффузию в жидкой среде на конвективный и турбулентный массоперенос. Интенсивное перемешивание уменьшает толщину диффузионного пограничного слоя.

Перемешивание широко применяется в химико-фармацевтическом производстве для равномерного распределения составных компонентов в жидких средах и, кроме того, для ускорения тепловых, диффузионных и биохимических процессов. На практике используются следующие способы:

- **механическое перемешивание** – с помощью мешалок различных конструкций, которые применяются для перемешивания жидких и сыпучих смесей;
- **циркуляционное перемешивание** осуществляется путем многократного перекачивания жидкости насосом или с помощью сопел через аппарат;
- **пневматическое перемешивание** – перемешивания с помощью сжатого воздуха или другого газа при помощи пульсаторов или барботера; перемешивания в трубопроводах;

– **акустическое перемешивание** – осуществляется с помощью генераторов ультразвука, при этом возникают кавитации и механическое воздействие на твердую фазу, что значительно ускоряет процесс растворения.

Наиболее распространенным является механическое перемешивание с помощью мешалок различных конструкций. В зависимости от скорости вращения они подразделяются на: *тихоходные* (0,2-1,5 об/с) и *быстроходные* (2,0-30 об/с). Рабочей частью мешалки являются лопасти различной формы, которые крепятся на валу и приводятся во вращательное движение от электропривода, установленного, как правило, сверху на крышке реактора. Для приготовления растворов используют и нижнеприводные перемешивающие устройства.

По устройству лопастей различают мешалки *лопастные*, *пропеллерные*, *турбинные* и др. Иногда для перемешивания используют специальные мешалки, например якорные и рамные. В зависимости от конструкции аппарата и расположение вала мешалки может быть горизонтальное, вертикальное или наклонное.

Лопастные мешалки используются для перемешивания жидкостей с небольшой вязкостью (до 0,1 Па·с). Они состоят из двух или большего количества лопастей (рис. 7.5), расположенных перпендикулярно или наклонно к оси вала. На конце лопасти скорость составляет 1-5 м/с, поэтому перемешиваются только слои, находящиеся в непосредственной близости от лопастей, создавая ламинарные и радиальные потоки. Для увеличения объема перемешиваемых слоев создают многорядные (многоярусные) мешалки, когда на одном валу на разной высоте крепится несколько лопастей. Для увеличения осевых потоков лопасти делают наклонными. К лопастным конструкциям относятся мешалки специального назначения: якорные, рамные и планетарные.

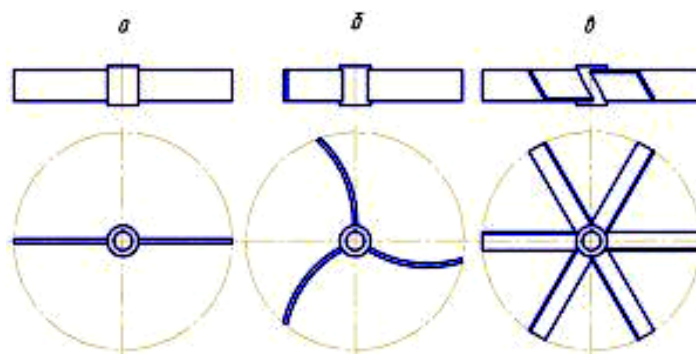


Рис. 7.5. Типы лопастных мешалок:

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

Якорные мешалки используются для перемешивания густых и вязких жидкостей и масс (рис. 7.6). Они имеют форму, соответствующую внутренней поверхности реактора, их диаметр близок к внутреннему диаметру аппарата. Находясь на расстоянии $6 \div 8$ мм от стенки, якорная лопасть в период работы очищает внутреннюю стенку и дно аппарата, вследствие этого улучшается теплообмен и исключается перегрев содержимого. Скорость вращения небольшая и составляет 1,0-1,3 об/с.

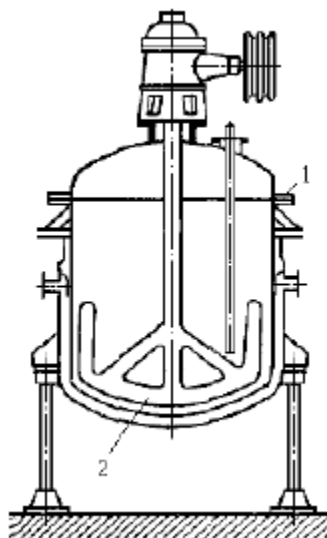


Рис.7.6. Реактор с якорной мешалкой:

1 – корпус реактора с рубашкой, 2 – якорная мешалка

Рамные мешалки, как и якорные прочны и предназначены для вязких жидкостей. Состоят из нескольких лопастей, соединенных в виде рамы для перемешивания широких по всей толщине слоев жидкости. Скорость перемешивания близка к 1,3 об/с.

Планетарные мешалки состоят из центральной и боковых лопастей, связанных с главной системой передач. Боковые лопасти вращаются вместе с центральной, но имеют и собственное вращение вокруг своей оси. Такая конструкция мешалки обеспечивает перемешивание вязких и густых жидкостей во всех слоях аппарата.

Пропеллерные мешалки имеют винтообразно изогнутые лопасти – угол наклона по длине от 45° у ступицы вала и с изменяемым наклоном до 90° на конце лопасти (рис. 7.7), поэтому разные участки лопасти под разным углом встречают жидкость и создают интенсивные осевые вертикальные потоки. Это приводит к захвату всех ее слоев и обеспечивает перемешивание во всем объеме.

ме. Пропеллерная мешалка может состоять из двух или трех лопастей, диаметр которых $0,25 \div 0,3$ диаметра аппарата. Скорость вращения для вязких жидкостей составляет 2-8 об/с, для легкоподвижных – 3-30 об/с. Схема работы мешалки приведена на рис. 7.8.

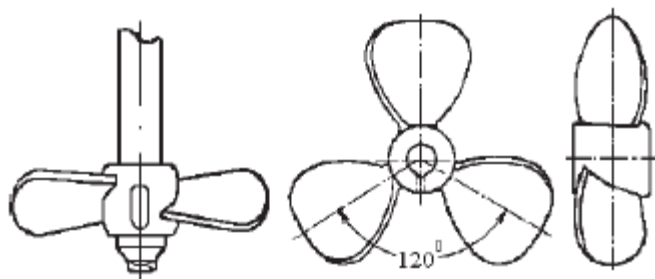


Рис. 7.7. Пропеллерные мешалки

Их часто используют для скоростного перемешивания растворов с небольшой вязкостью. Один пропеллер позволяет проводить интенсивное перемешивание жидкости в зоне, высота которой равна диаметру аппарата. При рабочей высоте, превышающей диаметр аппарата, на валу устанавливают несколько пропеллеров.

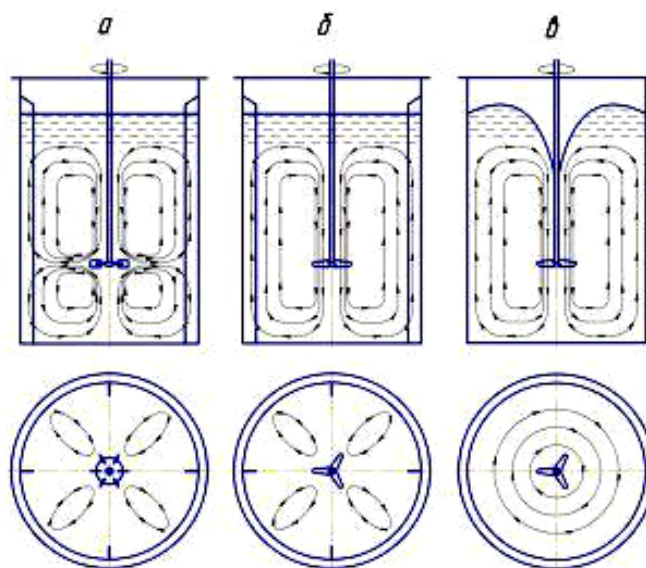


Рис. 7.8. Схема работы турбинных и пропеллерных мешалок:

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

Турбинные мешалки хорошо перемешивают невязкие, вязкие жидкости и суспензии со взвешенными частицами. Турбины бывают открытого и закрыто-

го типов. Диаметр турбин составляет $0,25 \div 0,5$ диаметра аппарата, они вращаются со скоростью $2 \div 30$ об/с. Стандартные турбины изготавливаются диаметром 300, 400, 500 и 600 мм.

Турбинные мешалки открытого типа (рис. 7.9) состоят из рабочих колес с прямыми и изогнутыми лопастями, а турбинные мешалки закрытого типа имеют рабочее колесо с каналами. Закрытая турбина, в отличие от открытой, создает при работе радиальные потоки. Жидкость входит в мешалку по центральному отверстию и выбрасывается по касательной к колесу. При многократном движении жидкости цикл повторяется и достигается эффективное перемешивание. Турбинные мешалки сложнее в изготовлении, поэтому они дороже.

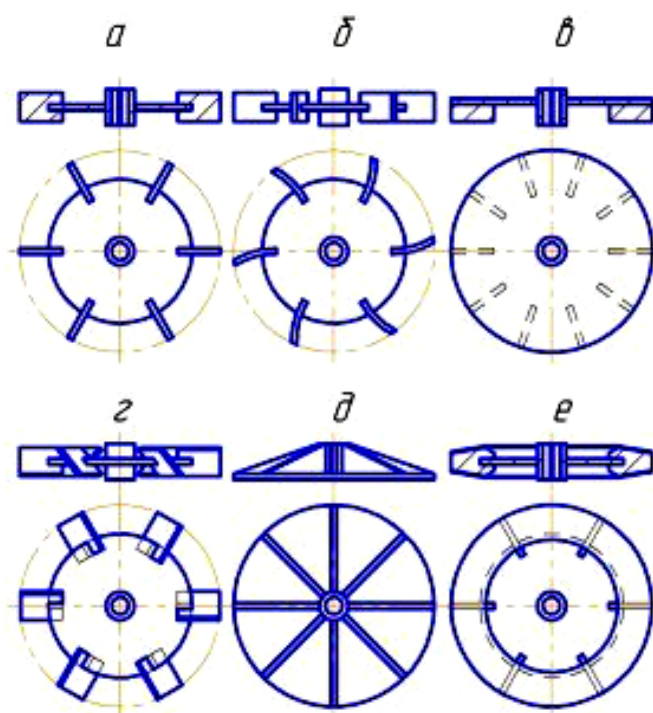


Рис. 7.9. Турбинные мешалки:

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

Турбинные мешалки создают преимущественно радиальные и осевые потоки жидкости, обеспечивая интенсивное перемешивание во всем объеме. Круговое (тангенциальное) движение жидкости постепенно начинает преобладать, образуя «воронку» и может наступить момент, когда скорость вращения мешалки будет равна скорости кругового движения жидкости. В этом случае эф-

фективность перемешивания будет сведена к минимуму. Поэтому скорость вращения мешалок не должна превышать критического значения.

$$V_{\text{крит}} = \frac{1}{R} \sqrt{1800 \cdot h} \quad (7.9)$$

где $V_{\text{крит}}$ – критическая скорость вращения мешалки;

R – радиус аппарата, м;

h – расстояние от поверхности жидкости до верхнего края аппарата, м.

Для уменьшения этих явлений на внутренних стенках аппаратов укрепляют неподвижные перегородки или мешалка помещается в специальный диффузор.

7.3.2. Очистка растворов

Очистка гомогенных систем от механических примесей обычно осуществляется фильтрованием с помощью пористых перегородок, пропускающих жидкость и задерживающих твердые частицы. Движущей силой процесса фильтрования является разность давлений по обе стороны фильтровальной перегородки, которая соответствует сопротивлению, встречаемому потоком фильтрата при его прохождении через образующийся слой осадка и фильтровальную перегородку. Эта разность давлений может создаваться различными способами:

- массой столба жидкости;
- нагнетанием жидкостными насосами;
- избыточным давлением сжатого газа;
- вакуумированием пространства под фильтрующей перегородкой;
- при помощи центробежной силы.

Если допустить, что давление жидкости в порах перегородки является ламинарным и что жидкость проходит через большое число капилляров одинакового сечения и длины, то зависимость между отдельными факторами, влияющими на процесс фильтрования, может быть выражена уравнением Пуазейля:

$$V = \frac{F \cdot z \cdot \pi \cdot r^4 \cdot \Delta P \cdot \tau}{8 \cdot \eta \cdot l} \quad (7.10)$$

где V – объем вытекающей жидкости, м³;

F – поверхность фильтра, м²;

z – число капилляров на 1 м²;

r – средний радиус капилляров, м;

ΔP – разность давлений по обе стороны фильтрующей перегородки, Н/м²;

τ – время фильтрования, с;

η – абсолютная вязкость фильтрата, Н·с/м²;

l – средняя длина капилляров, м.

Из уравнения Пуазейля легко вывести скорость фильтрования. Знаменатель правой части уравнения выражает сопротивление, оказываемое фильтром прохождению жидкости, которое является суммой сопротивления осадка и фильтрующего материала. Обычно сопротивление последнего невелико по сравнению с сопротивлением осадка и им можно пренебречь. Таким образом, *скорость фильтрования*, т.е. количество фильтрата на единицу площади в единицу времени, прямо пропорционально разности давления и обратно пропорционально сопротивлению осадка.

Среди множества факторов, влияющих на процесс фильтрования, можно выделить следующие: свойства фильтровальной перегородки (площадь поверхности, сжимаемость, количество и длина капилляров и др.); разность давления по обе стороны фильтра; характеристики твердых компонентов фильтруемой системы (концентрация и размер частиц, их сжимаемость и т.д.); сопротивление фильтрующей перегородки прохождению фильтрата; сопротивление осадка на фильтре прохождению фильтрата; вязкость фильтрата; температура.

Важнейшей частью любого фильтра является фильтровальная перегородка, которая должна задерживать твердые частицы и легко отделяться от них, обладать достаточной механической прочностью, низким гидравлическим сопротивлением и химической стойкостью. Она не должна изменять физико-химические свойства фильтрата, обеспечивать возможность регенерации, быть доступной и дешевой.

Выбор фильтрующих перегородок обуславливается физико-химическими свойствами фильтруемой взвеси (растворяющая способность жидкой фазы, летучесть, вязкость, pH среды, и др.), концентрацией и дисперсностью твердой фазы, требованиями к качеству фильтрата, масштабами производства и т.д.

В зависимости от дисперсной твердой фазы, химической агрессивности и вязкости жидкой среды применяются фильтровальные перегородки из металлических, асбестовых, стеклянных, хлопчатобумажных, шерстяных и полимерных

волокон и сеток, а также из нетканых материалов. Длительным сроком службы отличаются пористые керамические, металлические и металлокерамические плитки, получаемые спеканием калиброванных частиц между собой или в присутствии связующих веществ. Существенным недостатком этих перегородок является трудность удаления мелких частиц, проникших в поры.

По структуре все фильтрующие материалы можно разделить на: *тканые* (натурального и синтетического происхождения) и *нетканые*.

Тканые материалы, в свою очередь, подразделяются на:

1. Натуральные хлопчатобумажные (бельтинг, полотно, холст, саржа, марля и т.д.) с размером пор от 2,9 до 55 мкм.
2. Натуральные шерстяные (различные виды сукна).
3. Натуральные шелковые ткани.
4. Синтетические ткани из полихлорвинилового, полиамидного, лавсанового и тефлонового волокна.
5. Ткани из неорганических волокон.

К **нетканым** фильтрующим материалам относят:

1. Фильтровальную бумагу марки АФБ-1 с размерами пор 8-12 мкм, АФБ-5 с порами 5-7 мкм, БФМ – с порами 5-10 мкм.
2. В эту группу входят также фильтры из перхлорвинила ФПП-20С, из фторсодержащих волокон Ф-42, пористая нержавеющая сталь марки ПНС-5 в виде ленты с порами 7-13 мкм, фильтрующая нержавеющая сталь марки ФНС с размерами пор 3-8 мкм.
3. Намывные или наносные слои (зернистые порошки кизельгура, фильтроперлита, глины белой, угля активированного, целлюлозы, кристаллы сульфата кальция и т.д.).

Фильтровальные материалы перед употреблением должны быть обязательно промыты до полного удаления растворимых веществ, твердых частиц или волокон.

Большую роль в процессе фильтрации играют природа и структура осадка и фильтровальной перегородки. От этих факторов зависит их порозность, способность сохранять форму и размер пор в процессе фильтрования. Под действием перепада давлений осадки, особенно состоящие из очень мелких частиц, становятся сжимаемыми. Процесс еще больше осложняется при большой степени полидисперсности твердой фазы вследствие отложения мелких частиц в просве-

тах между более крупными. Заметим, что несжимаемыми являются осадки монодисперсные и состоящие из не очень мелких частиц. Большинство реальных осадков обладает свойством сжимаемости, степень которой увеличивается с уменьшением размера частиц. Сжимаемой может оказаться и фильтровальная перегородка. В связи с этим при теоретическом анализе различают процессы фильтрования при наличии несжимаемых и сжимаемых осадков и перегородок.

В случае тонкодисперсных суспензий, а также легко деформирующихся твердых частиц закупорку пор фильтровальной перегородки и самого осадка часто можно предотвратить путем добавления вспомогательных веществ (в количестве 0,1-0,5, а иногда и до 2%) или определенного расположения слоя последних на перегородке. Эти вещества (диатомит, перлит, асбест, древесный уголь, силикагель, кизельгур, глина белая, порошок целлюлозы и др.) образуют как бы каркас, препятствующий закупориванию пор. Если добавляемые вещества обладают адсорбционными свойствами (например, силикагель, активированный уголь), то они часто способны задерживать твердые частицы размером до 0,01 мкм. Используемые вещества должны быть, разумеется, химически инертны и нерастворимы в жидкой фазе, имея при этом узкий фракционный состав (частицы близких размеров).

7.3.3. Устройство и принцип действия аппаратов для фильтрования

Напомним, что перепад давлений по обе стороны фильтровальной перегородки может быть создан массой столба жидкости, вакуумированием, избыточным давлением газа и нагнетанием жидкостными насосами. Аппараты для фильтрования, где перепад давлений создается действием центробежной силы, называются фильтрующими центрифугами.

Существуют множество конструкций фильтров и попыток их классификации по разным признакам. Мы ограничимся рассмотрением наиболее распространенных фильтров, подразделив их на аппараты периодического и непрерывного действия.

Простейшим аппаратом периодического действия является *нутч-фильтр*, используемый обычно в производстве малой мощности. Он представляет собой вертикальный цилиндрический корпус, разделенный фильтровальной перегородкой на две неравные камеры. Исходный раствор загружается в верхнюю, а фильтрат собирается в нижней камере. Необходимый перепад давлений создается

ся вакуумированием нижней камеры (верхняя при этом сообщается с атмосферой). После промывки осадок выгружается, и цикл повторяется (рис.7.10 а).

Нутч-фильтры удобны в тех случаях, когда необходимо получить осадки, свободные от примесей. Жидкости со слизистым осадком фильтруются очень плохо. Также не следует фильтровать эфирные и спиртовые извлечения и растворы, поскольку эфир и спирт при большом разрежении быстро испаряется, и пары их будут отсасываться насосом и выбрасываться в воздух.

К числу распространенных фильтров периодического действия, работающих под давлением, относят **друк-фильтры**. Они представляют собой нутчи, верхняя половина которых закрыта и герметична, поэтому в ней можно создавать давление, необходимое для ускорения фильтрации. Нижняя часть друк-фильтра негерметична. Необходимое давление создается при помощи сжатого воздуха. Друк-фильтры можно применять в тех случаях, когда работают со спиртовыми, эфирными и другими органическими растворителями, имеющими низкую температуру кипения. Через друк-фильтры можно фильтровать вязкие жидкости (рис 7.10 б).

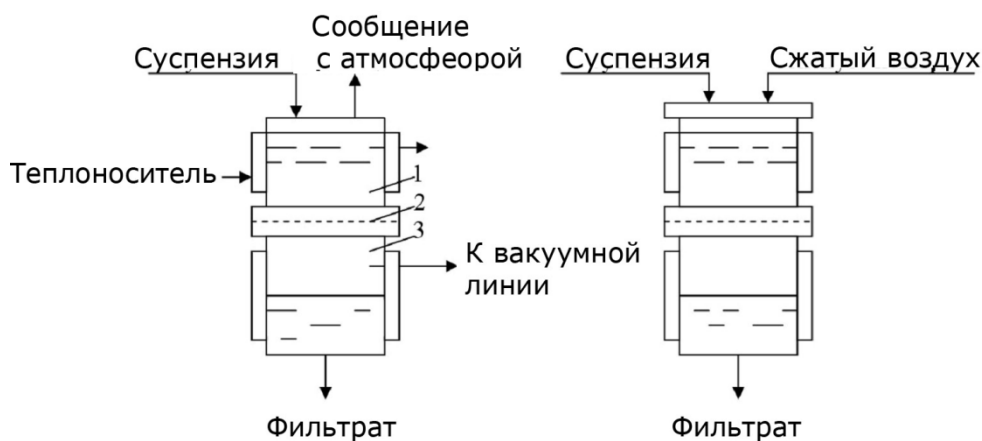


Рис. 7.10. Устройство аппаратов для фильтрации:

а – нутч-фильтр; б – друк-фильтр

Фильтр-пресс – аппараты с большой фильтрующей способностью, обладающие высокой производительностью. Фильтр-пресс дает возможность получать не только хорошо осветленные жидкости, но и промытые осадки. Они состоят из ряда чередующихся пустотелых чугунных рам и сплошных рифленых плит с желобами. Между плитами и рамами прокладываются фильтровальные тка-

невые перегородки (бельтинг), после чего весь пакет стягивается гидравлическим механизмом. Фильтруемая жидкость, нагнетаемая насосом, поступает в камеры фильтр-пресса, откуда фильтрат, пройдя через обе фильтрующие перегородки каждой камеры, стекает по желобам к выходным каналам, а осадок накапливается внутри камер. После удаления фильтрата осуществляют промывку осадка промывной жидкостью, которая освобождает и фильтрующие перегородки, стекая по желобам противоположной плиты. Плиты и рамы, изготавливаемые из чугуна, стали и керамики, при необходимости снабжают специальными каналами для теплоносителей и хладоагентов. Поверхность фильтрования у фильтр-прессов достигает 140 м^2 , рабочее давление 1,5 МПа, иногда до 1,6 МПа.

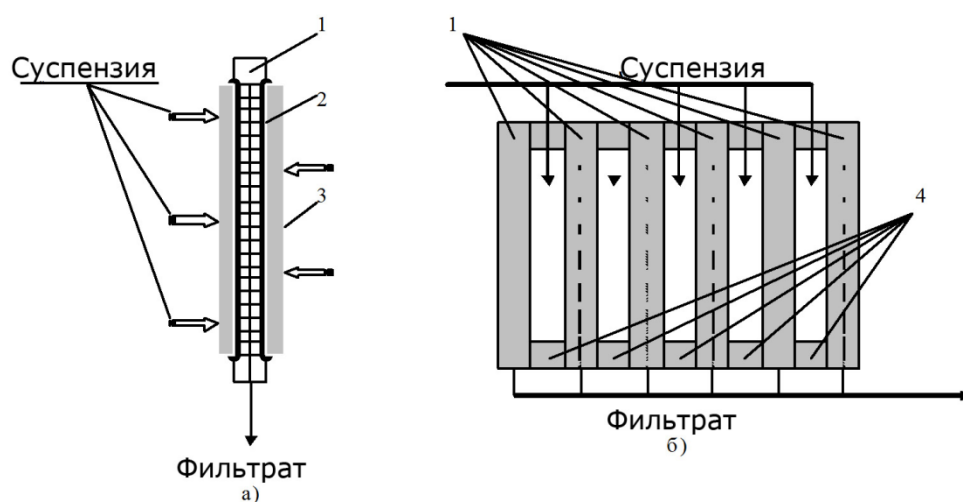


Рис. 7.11. Схема работы фильтр-пресса

К числу аппаратов периодического действия относятся также **патронные фильтры**. Они состоят из элементов в виде закрытых снизу труб с продольными ребрами и отверстиями в стенках. На эти трубы нанизаны пористые кольца из керамики, спрессованного диатомита или стекла. Пучок таких патронов помещается в закрытый цилиндрический корпус, где они плотно вставляются в гнезда решетки с внутренними параллельными каналами, которые служат для отвода фильтрата, проникающего через пористые фильтровальные элементы. Фильтруемая жидкость нагнетается в пространство между патронами под давлением до 0,8 мПа. По рабочему циклу и способу удаления осадка патронные фильтры аналогичны листовым. Поверхность фильтрования достигает 50 м^2 , пористость патрона 40%, его длина до 2 м.

Отличительной особенностью фильтров непрерывного действия (барабанный ячейковый вакуум-фильтр, карусельный и ленточный фильтры и др.) является автоматическое чередование операций фильтрования, промывки осадка, разгрузки, а также регенерации фильтровальной перегородки. Так как эти операции осуществляются непрерывно в каждой зоне фильтра и независимо друг от друга, то и весь рабочий процесс протекает непрерывно.

В последние годы с развитием мембранной технологии для фильтрации невязких растворов все чаще применяются **мембранные фильтры**. Они различаются по материалу, способу получения пористой перегородки и ее геометрической форме, структурным особенностям пористого мембранного слоя и т.д. Мембранные фильтры используют для очистки растворов, содержащих не более 0,1% твердых частиц. Особенно они незаменимы при получении стерильных растворов термолабильных веществ, поскольку способны задерживать микроорганизмы. Более подробно о мембранном фильтровании изложено в главе 20.

7.3.4. Центрифугирование

В отличие от фильтрации, когда частицы жидкости движутся под давлением смежных частиц, при центрифугировании – движение каждой частицы независимо и находится под влиянием центробежной силы.

Центрифугирование по существу представляет собой процесс отстаивания или фильтрации в поле центробежных сил. Развиваемые при центрифугировании центробежные силы оказывают на разделяемую систему гораздо большее воздействие, чем силы тяжести и давления. Поэтому центрифугирование является более эффективным процессом.

Центробежная сила прямо пропорциональна как диаметру, так и числу оборотов барабана, но ее увеличение легче достигается повышением числа оборотов, чем увеличением диаметра барабана. Число оборотов центрифуги имеет огромное значение. При малой скорости вращения будет недостаточная центробежная сила, и центрифуга не выполнит своего назначения. При слишком большой скорости вращения стенки барабана могут не выдержать разрывающих усилий и произойдет авария.

Аппараты для фильтрования, где перепад давлений создается действием центробежной силы, называются **фильтрующими центрифугами**. Их целесо-

образно применять в тех случаях, когда разделение суспензий в гравитационном поле практически невозможно. Для разделения таких суспензий в случае малой сжимаемости осадков предпочтительны фильтрующие центрифуги.

Основным рабочим органом таких аппаратов является вращающийся перфорированный барабан, внутренняя поверхность которого покрыта фильтрующей перегородкой. Под действием центробежной силы жидкая фаза суспензии проходит фильтровальную перегородку, оставляя на ее поверхности слой осадка. Так как разность давлений по обе стороны фильтровальной перегородки значительно выше, чем в фильтрах, то центрифуги используют для разделения суспензий, содержащих недеформируемые твердые частицы и дающие не сильно сжимаемые осадки.

Отстойное центрифугирование. Подобно отстаиванию, разделение фаз производится при отстойном центрифугировании без фильтрующих материалов. Благодаря большой центробежной силе твердые частицы отбрасываются к стенке, а жидкость ближе к центру становится прозрачной и выводится из барабана. Отстойные центрифуги применяют в тех случаях, когда взвешенные частицы плохо фильтруются или же несколько малы, что не удерживаются фильтрующей тканью.

К отстойным относятся также **суперцентрифуги**, вращающиеся со скоростью свыше 5000 об/мин. Среди них различают жидкостные сепараторы, работающие при числе оборотов до 10 тыс. в мин., и трубчатые суперцентрифуги с трубчатым барабаном, работающие при 15-25 тыс. об/мин.

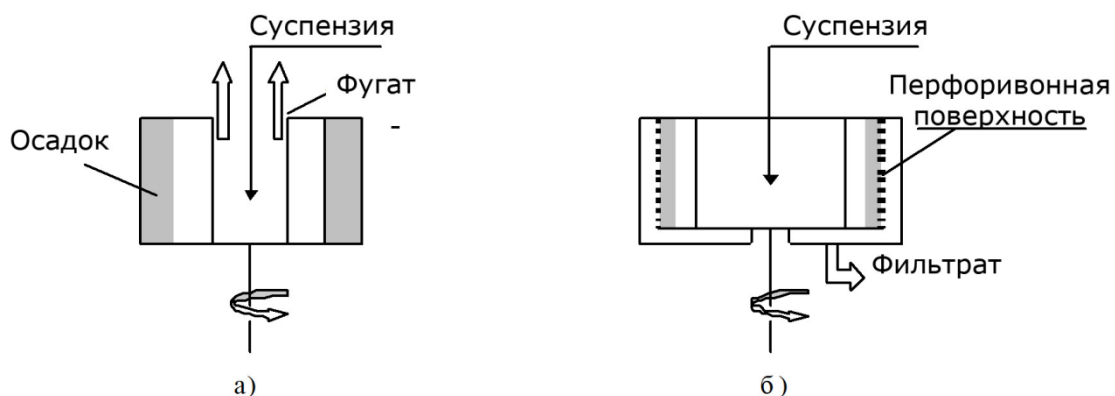


Рис. 7.12. Схема работы отстойной (а) и фильтрующей (б) центрифуг

7.3.5. Фасовка и упаковка растворов

Фасовка жидких лекарственных средств в первичную тару осуществляется фасовочными машинами с помощью дозаторов различных конструкций.

Первичной упаковкой для фармацевтических растворов и сиропов являются стеклянные или полимерные флаконы объемом от 5 до 100 мл. Выбор материала первичной тары обусловлен свойствами веществ и растворителя, технологичностью обработки, потребительскими качествами, требованиями сохранения стерильности. Флаконы укупоривают полимерными пробками, навинчивающимися крышками, с дозирующими устройствами или без них, с контролем вскрытия или без него. Важным условием, предъявляемым к упаковке, является их конструктивное решение, которое устраняет раскрытие их содержимого детьми. Для растворов, применяемых в виде капель, используется флакон-капельница или тубик-капельница. Более детальная информация о материалах и видах первичной и вторичной упаковки приведена в главе 2.

7.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ

Растворы – это жидкие гомогенные системы, состоящие из растворителя и одного или нескольких компонентов, распределенных в нем в виде ионов или молекул. Растворы, применяемые в фармации, отличаются большим разнообразием состава, свойств, способов получения и назначения.

Фармацевтические растворы имеют ряд преимуществ перед другими лекарственными формами, так как значительно быстрее всасываются в желудочно-кишечном тракте и скорее оказывают лечебное действие. Они удобные для приема, а их технология достаточно проста. Недостатками растворов являются большой объем, занимаемый ими, возможны гидролитические и микробиологические процессы, вызывающие быстрое разрушение готового продукта. Несмотря на перечисленные недостатки, с биофармацевтической точки зрения они наиболее физиологичны и эффективны.

В зависимости от применяемого растворителя все многообразие растворов можно подразделить на следующие группы.

- Водные (*Solutiones aquosae seu Liquores*).
- Спиртовые (*Solutiones spirituosae*).
- Глицериновые (*Solutiones glycerinatae*).

- Масляные (*Solutiones oleosae seu olea medicate*).

7.4.1. Водные растворы

Водные растворы неустойчивы при хранении, так как возможен гидролиз, микробная контаминация, окисление и т.д. Поэтому номенклатура растворов ограничена и включает лишь препараты массового производства, пригодные для длительного хранения. В настоящее время в фармакопейных статьях установлены нормы микробной загрязненности – не более 1000 микроорганизмов и 100 грибов в 1 мл раствора при полном отсутствии патогенной микрофлоры. В некоторые препараты для предотвращения микробного обсеменения во время использования вводят антимикробные консерванты.

Терапевтический эффект при лечении водными растворами можно регулировать за счет изменения степени диссоциации и сольватации лекарственных веществ добавлением электролитов, ПАВ, изменением значения pH и вязкости.

Технология приготовления сводится к простым операциям растворения или смешивания, очистки и фасовки.

Раствор алюминия ацетата основного (*Solutio Aluminium subacetatis*). Раствор получают при химическом взаимодействии веществ в две стадии. На первой стадии синтезируют алюминия гидроксид из квасцов алюмокалиевых и кальция карбоната; или квасцов и натрия карбоната; или алюминия сульфата и кальция карбоната; а также алюминия сульфата и натрия карбоната. На второй стадии алюминия гидроксид промывают от электролитов и обрабатывают 30% уксусной кислотой.

Препарат также получают и электрохимическим способом, который основан на обобщенной реакции. Анодом служит листовой алюминий марки А-1, электролитом – 8% раствор уксусной кислоты. Этим способом получается более чистый раствор, его плотность равна 1,040-1,046.

Альгопикс (*Algopix*) – Раствор для наружного применения по 200 г во флаконах.

Основные физико-химические свойства: густая жидкость темно-зеленого цвета, со специфическим запахом дегтя и резким вкусом.

Состав: 200 г жидкости содержит дегтя можжевельного 1 г, экстракта зеленых микроводорослей спиртового 6 г, салициловой кислоты 2 г. вспомога-

тельные вещества: гелевая основа, натрия хлорид, эссенция Альгопикс, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения грибковых заболеваний: хронические дерматозы, жирная себорея волосистой части головы, себорейный дерматит, псориаз, эндогенная экзема.

Аквадетрим® витамин D3 (Aquadetrim® Vitaminum D3) – Раствор водный для перорального применения.

Основные физико-химические свойства: бесцветная прозрачная жидкость с опалесценцией, с анисовым запахом и вкусом.

Состав: 1 мл (приблизительно 30 капель) раствора содержит: холекальциферола 15 000 МЕ (1 капля содержит приблизительно 500 МЕ витамина D3). Вспомогательные вещества: кремофор EL, сахароза, динатрия гидрогенфосфат додекагидрат, кислота лимонная моноводная, ароматизатор анисовый, спирт бензиловый, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Витамины. Препараты витамины D.

Унисепт 3, 8,18 и 24 (Unisept 3,8,18 et 24) – Раствор для наружного применения.

Основные физико-химические свойства: бесцветная прозрачная жидкость со специфическим запахом. Легко разлагается на свету и при термической обработке.

Состав: Унисепт – препарат на основе гипохлорита натрия с различным содержанием последнего, что отображается цифровыми обозначениями 3,8,18,24:

Вещество	Количество на единицу лекарственной формы			
	Унисепт 3	Унисепт 8	Унисепт 18	Унисепт 24
Натрия гипохлорит	0,35-0,7 г/л	0,8-1,2 г/л	1,8-2,4 г/л	2,4-2,8 г/л
Натрия хлорат	0,1-0,35 г/л	0,2-0,5 г/л	0,24-0,8 г/л	0,28-0,8 г/л
Натрия хлорид	8,5-11,2 г/л	14,7-19,0 г/л	20,2-24,0 г/л	23,5-27,9 г/л

Вспомогательные вещества: вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Антисептическое средство для наружного применения.

7.4.2. Спиртовые растворы

Номенклатура спиртовых растворов значительна и включает растворы йода, камфоры, ментола, бриллиантового зеленого, метиленового синего; кислоты муравьиной, салициловой, борной; нашатырно-анисовые капли и др.

Раствор йода 5%. Для приготовления раствора берут 20 весовых частей калия йодида, 50 весовых частей йода кристаллического, воды и спирта 95% поровну до 1000 объемных частей. В эмалированный реактор загружают кристаллический йод, калия йодид и двойное количество по отношению к калию йодиду воды очищенной. В концентрированном растворе калия йодида растворяется значительное количество йода. Затем добавляют примерно 1/5 часть спирта этилового и перемешивают 15 минут до полного растворения всех компонентов. Приливают оставшийся спирт и добавляют небольшими порциями воду при постоянном перемешивании. Раствор отстаивают и фильтруют.

Меновазин (Menovasin) – Раствор для наружного применения, спиртовой.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость с запахом ментола.

Состав: 100 мл раствора содержат: ментола – 2,5 г, новокаина – 1 г, анестезина – 1 г. Вспомогательное вещество: спирт этиловый.

Фармакотерапевтическая группа. Противозудные, местноанестезирующие средства.

Спирт муравьиный (Formic Alcohol) – Раствор для наружного применения, спиртовой.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость, своеобразного запаха.

Состав: 100 мл раствора содержат кислоты муравьиной 1,4 г. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 70 %.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые местно при суставной и мышечной боли.

Смесь для ингаляций (Mixtio pro Inhalationibus).

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость желто-бурого цвета, с запахом ментола и эвкалипта.

Состав: 1 мл раствора содержит ментола – 0,0071 г, настойки эвкалипта – 0,357 мл, глицерина – 0,357 г. Вспомогательное вещество: спирт этиловый 96 %.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях.

Формидрон (Formidronum) – Раствор спиртовой для наружного применения.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная жидкость с ароматным запахом.

Состав: 100 мл препарата содержат 10 г раствора формальдегида в пересчете на 37 % формальдегид, 96 % спирт этиловый. Вспомогательные вещества: вода очищенная и одеколон.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при гипергидрозе.

Фитокан-ГНЦЛС – Раствор спиртовой.

Основные физико-химические свойства: жидкость темно-бурого цвета с оранжевым оттенком, со специфическим запахом. Допускается выпадение осадка при хранении.

Состав лекарственного средства: 1 флакон содержит экстракт жидкий (1:1) из лекарственного растительного сырья: цветков ромашки, цветков календулы, травы тысячелистника (2:1:1). Вспомогательное вещество: этанол 40 %.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, применяемые в стоматологии. Комбинированный растительный препарат, действие которого обусловлено физиологически активными веществами, которые входят в его состав, оказывает противовоспалительное, противомикробное и спазмолитическое действие, а также снижает проницаемость капилляров, усиливает и ускоряют процессы регенерации слизистых оболочек (улучшает трофические процессы) и имеет определенные гемостатические свойства.

Хлорофиллин-ОЗ (Chlorophylliptum) – Раствор спиртовой.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость зеленого цвета.

Состав: 1 мл раствора содержит хлорофиллипта экстракта густого в пересчете на 100 % содержание сухого вещества 10 мг. Вспомогательные вещества: этанол (96 %).

Фармакотерапевтическая группа. Антисептические и дезинфицирующие средства.

Новобор (Novobor) – Раствор для наружного применения, спиртовой.

Основные физико-химические свойства: бесцветная, прозрачная жидкость с запахом спирта.

Состав: 100 мл препарата содержат: новокаина 2 г, кислоты борной 3 г. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 70 %.

Фармакотерапевтическая группа. Антисептические и дезинфицирующие средства.

Спирт камфорный (Spiritus camphoratus) – Раствор для наружного применения, спиртовой.

Основные физико-химические свойства: прозрачный бесцветный раствор со специфическим запахом камфары.

Состав: 100 мл раствора содержат камфоры - 10 г. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 70 %.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые местно при суставной и мышечной боли.

7.4.3. Глицериновые растворы

Растворение лекарственных веществ в глицерине проводят при нагревании или без него. Это зависит от термолабильности лекарственных веществ. В связи с высокой вязкостью глицерина для уменьшения времени растворения ведут подогрев реакторов до температуры 40-50°C.

Раствор Люголя – Раствор для наружного применения.

Основные физико-химические свойства: прозрачная сиропообразная жидкость красно-бурого цвета с запахом йода.

Состав: Действующие вещества: 1 г раствора содержат йода 10 мг и калия йодида 20 мг. Вспомогательные вещества: глицерин, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, применяемые при заболеваниях горла. Антисептики.

Люгс (Lugs) – Раствор для наружного применения в виде спрея.

Основные физико-химические свойства: прозрачная сиропообразная жидкость красно-бурого цвета с запахом йода.

Состав: Действующее вещество: йод – 1 г. Вспомогательные вещества: калия йодида, глицерин, настойка эвкалипта, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, применяемые при заболеваниях горла. Антисептики.

Натрия тетрабората раствор 20 % в глицерине – Раствор для наружного применения.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная сиропобразная жидкость.

Состав: Действующее вещество: натрия тетраборат, 100 г препарата содержат бури 20 г; вспомогательное вещество: глицерин (85 %).

Фармакотерапевтическая группа. Антисептики и дезинфектанты.

7.4.4. Масляные растворы

Жирные масла и вазелиновое масло хорошо растворяют многие лекарственные вещества, которые широко используются для наружного применения.

Камфорное масло – Масло для наружного применения.

Основные физико-химические свойства: прозрачная маслянистая жидкость желтого цвета с характерным запахом камфары.

Состав: 1 мл жидкости содержит 0,1 г камфоры. Вспомогательное вещество: масло подсолнечное рафинированное.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые местно при суставной и мышечной боли.

Хлорофиллин-ОЗ (Международное непатентованное название: Chlorophyllipt) – Раствор в масле, 20 мг/мл по 20 мл во флаконах.

Состав: Действующие вещества: 1 мл содержит хлорофиллипта экстракта густого 0,02 г (20 мг). Вспомогательные вещества: масло оливковое или кукурузное.

Фармакотерапевтическая группа. Антисептические и дезинфицирующие средства.

Альфа-токоферола ацетат (Вітамін Е) (Alpha-Tocopherol Acetate (Vitamin E) – Раствор масляный оральный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета, без прогорклого запаха; допускается зеленоватый оттенок.

Состав: 1 мл витамин Е-ацетат (DL-альфа-токоферола ацетат) в пересчете на 100 % вещество 0,05 г, 0,1 г, 0,3 г. Вспомогательные вещества: масло подсолнечное рафинированное или масло подсолнечное рафинированное, дезодорированное, марки «П», вымороженное.

Фармакотерапевтическая группа. Другие простые препараты витаминов.

Совершенствование технологии и качества растворов, в первую очередь, связано с расширением ассортимента растворителей, которые имеют достаточную растворяющую способность лекарственных веществ, химическую и фармакологическую индифферентность, биодоступность и стойкость в процессе хранения.

Кроме того, наблюдается заметная тенденция к сокращению использования спирта этилового, который имеет наркотическое действие; ограничения по использованию растительных масел, которые легко прогоркают и являются пищевыми продуктами.

Огромное значение для качества растворов имеет усовершенствованная упаковка, обеспечивающая как надежное хранение, так и удобство в применении.

7.5. КАПЛИ

Капли – жидкая лекарственная форма, дозируемая в каплях и предназначенная для внутреннего или наружного применения. Капли необходимо рассматривать как разновидность истинных или коллоидных растворов, реже встречаются среди них тонкие суспензии (мути) и эмульсии. Их выделяют как самостоятельные лекарственные формы, ибо содержащиеся в них лекарственные вещества даны в такой концентрации, что для разового приема достаточно дозирования каплями.

Капли обладают всеми достоинствами, присущими жидким лекарственным формам. Они более биодоступны, чем таблетки и капсулы, удобны для применения, относительно просты в изготовлении.

В форме капель выпускают водные, масляные, глицериновые, спиртовые растворы лекарственных веществ, настойки, жидкие экстракты, некоторые максимально-очищенные препараты. Обычно капли фасуют в первичную упаковку по 5 – 30 мл.

Область применения капель как лекарственных форм очень широка. Среди капель *для наружного применения* различают капли **назальные** (для инстилляций в носовую полость), **ушные** (для закапывания в ухо), **зубные**. Особую

группу составляют *глазные* капли, приготовление которых требует специальных условий асептики, поэтому они рассматриваются в отдельной главе.

Капли *для внутреннего применения* представлены чаще всего экстракционными препаратами, дозируемыми каплями (настойка валерианы, пустырника, жидкий экстракт боярышника, эхиноцеи, адонизид, лантозид, протефлазид и др.), о чем будет изложено в последующих главах.

При производстве капель используют те же приемы, которые применяют в технологии жидких лекарственных средств: растворимые вещества растворяют в прописанных растворителях; летучие и пахучие жидкости добавляют в последнюю очередь; сложные настойки получают смешиванием простых в порядке возрастания крепости спирта, на котором они получены. После растворения или смешивания всех компонентов растворы фильтруют. Технологические процессы проводят в производственных помещениях класса чистоты D или C, обеспечивающие необходимую микробную чистоту препарата.

Особенность дозирования капель обусловила поиск удобной для применения вида первичной упаковки. На сегодняшний день капли выпускаются в стеклянных и полимерных флаконах с пробками-капельницами или флаконах-капельницах (обычно с контролем первого вскрытия). Недостатком такого вида тары является сложность точного дозирования.

Капли выпускают в многодозовых контейнерах с приспособлением, обеспечивающим удобство применения и предотвращение загрязнения. Многодозовые препараты, как правило, содержат антимикробный консервант.

7.5.1. Назальные капли и жидкие аэрозоли

Назальные капли и жидкие аэрозоли – это растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для инстилляции или впрыскивания в носовую полость для получения общего или местного эффекта. Назальные препараты, предназначенные для применения при тяжелых повреждениях частей носа или перед операцией, должны быть стерильны. Назальные промывки представляют собой изотонированные растворы, предназначенные для очищения носовых ходов при повреждениях носа, или перед хирургическими вмешательствами.

При производстве назальных капель применяют буферные растворы для повышения химической стабильности действующих веществ и уменьшения чувства дискомфорта, связанного с осмолярностью раствора. Чаще всего ис-

пользуют борно-боратный, цитратный и фосфатный буферы. Если буферные компоненты не обеспечивают должное осмотическое давление, в раствор добавляют изотонирующие агенты в нужном количестве. Наиболее благоприятны препараты с осмолярностью, соответствующей растворам натрия хлорида в концентрациях 0,5-4 %, относительно комфортны капли с рН 6,5-8,0.

Важное значение при применении назальных капель имеет пролонгирование действия лекарственных веществ, что препятствует быстрому вытеканию капель и обеспечивает в течение длительного времени постоянную концентрацию БАВ на терапевтическом уровне. Наиболее часто для пролонгации применяют желатин, поливинилпирролидон (ПВП), метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, производные полиакриловой кислоты и др.

Появление в последние годы новых эффективных составов открыло дорогу для выпуска спреев. Особенно популярными спреями стали для введения тиксотропных составов, которые становятся более жидкими при встряхивании и загустевают при попадании в носовую полость. Кроме того, размер распыленных капель такой, что обеспечивает их осаждение в носовой полости и максимальную биодоступность.

Назальные спреи отличаются от назальных капель не только способом их применения, но и видом упаковки. Привычной формой упаковки являются полимерные (реже стеклянные) контейнеры, снабженные удлиненной насадкой или другим приспособлением для дозирования. Капли впрыскивают в носовую полость путем сдавливания полимерного флакона, а в случае спреев – нажатием на распыляющий клапан. Для сильнодействующих веществ с системным действием используют аэрозоли с дозирующим клапаном. Более подробно устройство и принцип работы спреев и аэрозолей представлено в главе «Препараты, находящиеся под давлением».

В последнее время на фармацевтическом рынке появились препараты серии «удобные капли» – это надежная защита от случайной передозировки, экономное расходование каждой капли и отсутствие неприятных ощущений от избытка жидкости, попадающей в нос.

Номенклатура достаточно широка и интенсивно расширяется: назальные капли: Називин, Санорин, Отривин, Мореназал (стерильный изотонический

раствор натуральной морской соли – для детей раннего возраста) и др., назальные спреи: Авамис, Грипоцитрон, Эвказолин, Носолин и др.

Авамис™ (Avamys™) – Спрей назальный, дозированный.

Состав: действующее вещество: флутиказона фуруат. 1 доза препарата содержит флутиказона фуруата 27,5 мкг. Вспомогательные вещества: глюкоза безводная, целлюлоза дисперсная, полисорбат 80, раствор бензалкония хлорида, динатрия эдетат и вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Противоотечные препараты для местного применения при заболеваниях носа. Кортикостероиды.

Грипоцитрон Риніс – Спрей назальный.

Основные физико-химические свойства: прозрачный раствор от бесцветного до слегка желтоватого цвета со специфическим запахом. Допускается опалесценция.

Состав лекарственного средства: действующие вещества: диметиндена малеат; фенилэфрина гидрохлорида. 1 мл препарата содержит: диметиндена малеата 0,25 мг, фенилэфрина гидрохлорида в пересчете на фенилэфрин 2,5 мг. Вспомогательные вещества: кислота лимонная моногидрат, натрия гидрофосфат безводный, сорбит (Е 420); бензалкония хлорид, масло мяты перечной, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Противоотечные средства для местного применения при заболеваниях носа.

Эвказолин Н (Eucazolin N) – Спрей назальный дозированный.

Основные физико-химические свойства: препарат при выходе из флакона через насос-дозатор и адаптер-распылитель распыляется в виде аэрозольной струи, имеет специфический запах и представляет собой диспергированные в воздухе частицы жидкости.

Состав: 1 г препарата содержит ксилометазолина гидрохлорида 1 мг. Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (0,15 мг/г), эвкалиптовое масло, динатрия эдетат (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), пропиленгликоль, макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500), повидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбат 20 (твин-20), динатрия фосфатдодекагидрат, калия дигидрофосфат, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при заболеваниях полости носа. Противоотечные препараты для местного применения.

Кромофарм (Cromopharm) – Спрей назальный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная или слегка зеленоватая жидкость.

Состав: 1 мл раствора содержит кромогликата натрия 20 мг. Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия хлорид, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, твин-80, натрий дигидрофосфат, динатрия фосфатдодекагидрат, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Противоаллергические средства, применяемые при заболеваниях полости носа.

Носолин® Плюс – Спрей назальный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость со специфическим запахом, при нажатии на клапан препарат распыляется в виде аэрозольной струи.

Состав лекарственного средства: действующие вещества: 1 г препарата содержит: оксиметазолина гидрохлорида 0,50 мг, камфоры рацемической 1,70 мг, левоментол 1,70 мг, цинеола (эвкалиптол) 1,70 мг. Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат (трилон Б), пропиленгликоль, полоксамер 407, полисорбат 20, калия дигидрофосфат, динатрия фосфат додекагидрат, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа. Симпатомиметики в комбинации с другими средствами.

К назальным лекарственным средствам также относятся назальные порошки, промывки, мягкие лекарственные формы, назальные палочки.

7.5.2. Ушные капли и аэрозоли

Ушные капли, промывки и аэрозоли представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для закапывания, распыления в слуховое отверстие или для промывания уха без проявления опасного давления на барабанную перепонку. Ушные капли могут быть введены в слуховой проход с помощью тампона, смоченного препаратом.

К ушным препаратам, как правило, не предъявляются жесткие требования соответствия физиологическим показателям жидкостей организма, за исключением ушных промывок, т.к. эпителий наружного уха достаточно устойчив к

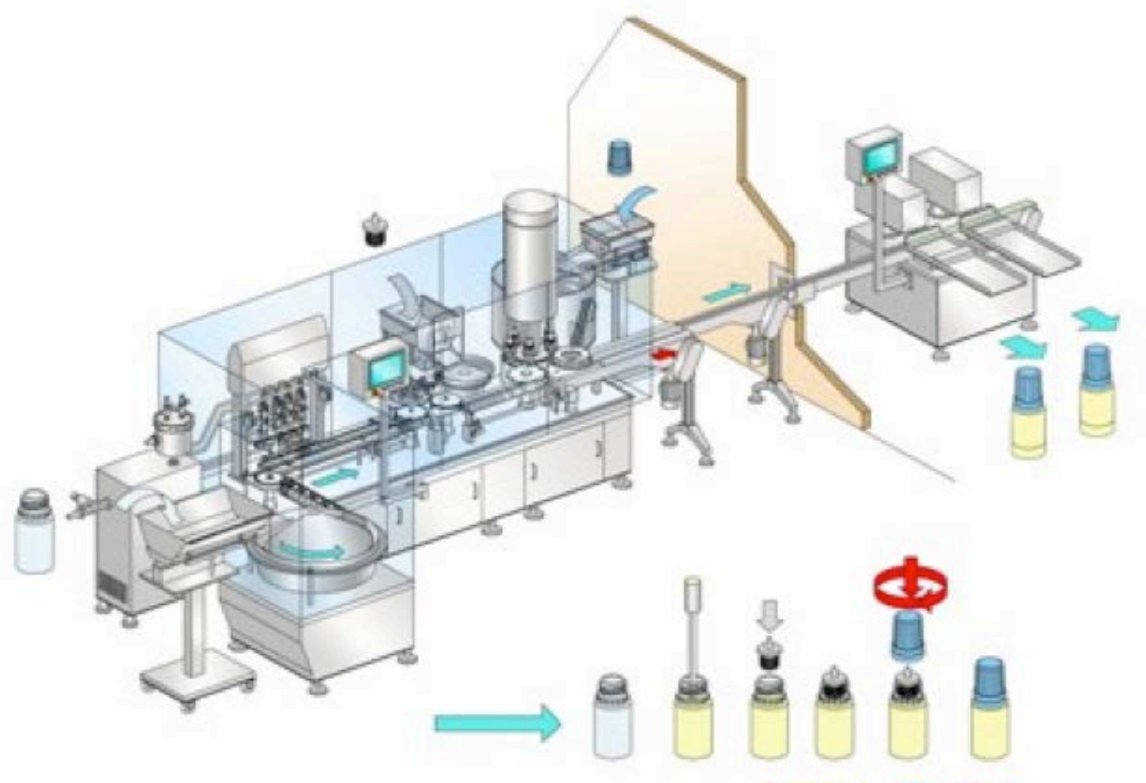
раздражению. К препаратам, предназначенным для введения в среднее ухо, предъявляются требования стерильности и изотоничности. Некоторые препараты применяются в теплом виде, поэтому они должны быть термостабильными.

Ушные капли обычно содержат одно или более действующих веществ в подходящем растворителе. Они могут содержать вспомогательные вещества для регулирования изотоничности или вязкости, создания или стабилизации необходимого значения рН, увеличивать растворимость действующих веществ или для придания соответствующих антимикробных свойств. Препараты, используемые при тяжелых травмах уха, особенно при поражениях барабанной перепонки или перед хирургическими операциями должны быть стерильными. Как и назальные капли, они должны производиться в производственных помещениях класса чистоты D или C, обеспечивающие необходимую микробную чистоту препарата.

Технология приготовления ушных капель зависит от свойств лекарственных веществ и растворителя, она может не существенно отличаться от общих приемов производства растворов.

Ушные, как и назальные капли, представляющие растворы обычно контролируют по таким показателям качества: *описание, идентификация, прозрачность, цветность, рН (кроме неводных и масляных растворов), сопутствующие примеси, объем содержания контейнера, микробиологическая чистота или стерильность, количественное содержание*. Для капель, представляющих масляные растворы дополнительно контролируют кислотное и перекисное числа. В каплях, которые содержат вещества, обеспечивающие вязкость, дополнительно контролируют вязкость.

Ушные капли обычно выпускаются в многодозовых контейнерах из стекла или подходящего полимерного материала, оснащенных встроенной капельницей. Резиновая или пластиковая капельница может быть добавлена в комплект отдельно. Контейнеры могут находиться под давлением. Многодозовый контейнер должен содержать консервант, который проявляет достаточное антимикробное действие.



Номенклатура ушных капель и аэрозолей: Рифамицин, Полидекса, Оти-пакс, Софрадекс, Нормакс и др.

Аурисан® (Aurisanum®) – Капли ушные.

Основные физико-химические свойства: бесцветная прозрачная жидкость с запахом спирта.

Состав: 5 мл раствора содержат 0,0025 г декаметоксину. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 70 %.

Форма выпуска. Фармакотерапевтическая группа. Средства для применения в отолгии. Противомикробные средства.

Кандибиотик (Candibiotic) – Капли ушные.

Состав: действующие вещества: 1 мл хлорамфеникола 50 мг, клотримазола 10 мг, беклометазона дипропионата 0,25 мг лидокаина гидрохлорида 20 мг. Вспомогательные вещества: глицерин, пропиленгликоль.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, применяемые в отолгии. Комбинированные препараты, содержащие кортикостероиды и противомикробные средства.

Отизол (Otizol) – Капли ушные.

Основные физико-химические свойства: прозрачный бесцветный вязкий раствор.

Состав: 1 мл содержит антипирина 50 мг, бензокаина 50 мг, фенилефрина гидрохлорида 1,25 мг. Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, натрия метабисульфит.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые в отолгии.

Отофа (Otofa) – Капли ушные.

Состав: 1 мл раствора содержит рифамицина натрия 26 мг (20000 МЕ/мл). Вспомогательные вещества: лития гидроксид, полиоксиэтиленгликоль 400, аскорбиновая кислота, натрия эдетат, калия метабисульфит, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, применяемые в отолгии. Противомикробные средства.

Полидекса (Polydexa) – Капли ушные.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость светло-желтого цвета, пенится при размешивании.

Состав: 1 мл неомидина сульфата 10 мг (6500 ЕД), полимиксина В сульфата 10000 ЕД, дексаметазона метасульфобензоата натрия – 1 мг. Вспомогательные вещества: тиомерсал, кислота лимонная, раствор натрия гидроксида, макрогол 400, полисорбат 80, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Комбинированные препараты, содержащие кортикостероиды и противомикробные средства.

Софрадекс (Sofradex) – Капли глазные/ушные.

Основные физико-химические свойства: чистый, прозрачный раствор, почти без цвета, с характерным запахом фенилэтанола.

Состав: 1 мл содержит фрамицетина сульфата 5,0 мг, грамицидина 0,05 мг, дексаметазона (как натрия метасульфобензоата) 0,5 мг. Вспомогательные вещества: лития хлорид, натрия цитрат, кислота лимонная, спирт фенилэтиловый, спирт метилированный промышленный, полисорбат 80, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Кортикостероиды в комбинации с противомикробными средствами.

Нормакс (Normax) – Капли глазные/ушные.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета раствор, свободный от механических включений.

Состав: 1 мл 3 мг норфлоксацина. Вспомогательные вещества: бензалкония хлорида раствор, динатрия эдетат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые в офтальмологии. Противомикробные средства.

К ушным лекарственным средствам также относятся: назальные порошки или сухие аэрозоли, мягкие лекарственные формы, назальные тампоны.

7.6. СИРОПЫ

Сиропы (Sirupī) – это густые, прозрачные жидкости, содержащие одно или больше действующих веществ, растворенных в концентрированных водных растворах сахарозы или других сахаров, и имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах.

При необходимости в состав сиропов добавляют антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, ароматизаторы, вкусовые добавки и другие вспомогательные вещества.

Сиропы в зависимости от состава и назначения подразделяют на: *вкусовые и лекарственные*. **Вкусовые сиропы** используются исключительно как средства, исправляющие вкусовые качества основных действующих веществ лекарственных препаратов. К ним относятся сахарный сироп, а также все фруктово-ягодные сиропы. Сахарный сироп используется в таблеточном производстве в качестве склеивающего вещества для приготовления гранулятов. Фруктово-ягодные сиропы используются как коррегенты вкуса, в технологии детских лекарственных форм.

Лекарственные сиропы содержат биологически активные вещества, придающие им определенную терапевтическую ценность. Такие сиропы получают растворением сахарозы или других углеводов в водном растворе лекарственного вещества, в вытяжках из свежего или высушенного растительного сырья или добавлением лекарственных веществ, настоек, экстрактов к сахарному сиропу. К ним относятся алтейный сироп, солодковый сироп, пертуссин, сиропы амброксола, кетотифена и др.

Для приготовления сиропов используют сахар (сахарозу) высшей очистки – рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы и не более 0,4% воды. Он не должен содержать ультрамарина, который является причиной порчи сиропов в результате появления сероводорода. В некоторых случаях для их консервации добавляют этиловый спирт. В безводном спирте сахар не растворим, но при на-

личии воды в спирте его растворимость увеличивается. Например, при комнатной температуре в 70% спирте растворимость сахара составляет около 16%, а в 40% – до 37% и т.д. Температура кипения водных растворов сахара увеличивается с увеличением его концентрации. Так, например, сироп, содержащий 50% сахара, закипает при температуре 101,8°C, 60% – при 103°C, 65% – при 103,8°C, 75% – при 107°C и т.д.

Вязкость растворов сахарозы увеличивается с повышением концентрации и уменьшается с повышением температуры. Растворы сахарозы преломляют световые лучи; показатель преломления зависит от концентрации ее в растворе, что используется для количественного определения. Растворы сахарозы не проводят электрический ток, хорошо растворяют другие сахара.

Концентрированные растворы сахарозы обладают восстановительными свойствами за счет образования инвертного сахара, что позволяет сохранить устойчивость легкоокисляющихся веществ в препарате. Инвертный сироп получают из сахарного сиропа путем инвертирования (гидролиза) сахарозы при нагревании сахарного сиропа в присутствии кислоты (катализатор); при необходимости кислоту нейтрализуют. Инвертный сироп – это смесь равного количества глюкозы и фруктозы; сахаро-паточный – смесь сахарозы и патоки и т.д.

Кроме этого, высокая концентрация сахара (около 64%) создает и высокое осмотическое давление в сиропах, которое полностью предотвращает рост и развитие микроорганизмов, которые обезвоживаются и гибнут. Поэтому сиропы устойчивы при хранении. Однако сиропы с концентрацией сахара 55% и плотностью менее 1,301 хранению не подлежат, но могут использоваться для получения лекарственных сиропов при условии добавления консервантов (спирт этиловый, нипагин, нипазол, сорбиновая кислота и др.). Нежелательно добавление спирта в качестве консерванта в сиропы, предназначенные для детей младшей возрастной группы. Введение в сироп густых экстрактов, которые содержат 25 – 30 % влаги, приводит к снижению концентрации сахара ниже 60 % и возможной микробной порче. В такие сиропы также следует вводить антимикробные консерванты.

Для больных, которые ограничивают потребление углеводов или больных сахарным диабетом, сиропы готовят без сахарозы на основе натрия цикломата, сорбита, ксилита и других веществ. 70% водный раствор D-сорбита по внешнему виду и вкусу напоминает сахарный сироп. Необходимую вязкость в таких

сиропах создают введением загустителя (натрия альгинат, метилцеллюлоза), а микробную стабильность – добавлением консервантов (напагин, нипазол и др.).

7.6.1. Вкусовые сиропы

Сахарный сироп (*Sirupus sacchari*). На фармацевтических заводах или фабриках сахарный сироп готовят в сироповарочных котлах с паровым обогревом, имеющих якорную мешалку.

Для приготовления 100 кг сиропа сначала в котел засыпают сахар 64 кг и смачивают его небольшим количеством воды. Смесь оставляют на 30 минут – за это время сахар становится рыхлым и легче растворяется. Затем приливают остальную воду из расчета 36 л на 64 кг сахара, в котел подают пар и нагревают смесь до 60-70°C при перемешивании. Сахар также можно добавлять частями в подогретую воду при непрерывном помешивании.

После полного растворения сахара сироп должен вскипеть 2 раза, образующуюся при этом пену (белковые и слизистые вещества) удаляют. Признаком готовности сиропа является отсутствие образования пены.

Варка сиропа должна быть непродолжительной: нагревание смеси для растворения сахара – 35-40 мин и двукратное кипячение смеси – 20-25 мин. Это исключает карамелизацию сахара, приводящую к изменению цветности сиропа, увеличению содержания редуцирующих веществ, что влечет за собой снижение стойкости сиропов при хранении.

При длительном нагревании происходит дегидратация сахара (рис.7.6). Образуются ангидриды глюкозы – реакционно-способные соединения. Они могут соединяться друг с другом, или с неизменной молекулой сахара, образуют реверсии (продукты конденсации). При дальнейшем нагревании образуется метилфурфурол, который, в свою очередь, распадается с разрушением углеводного скелета и образованием муравьиной и левулиновой кислот и окрашенных соединений.

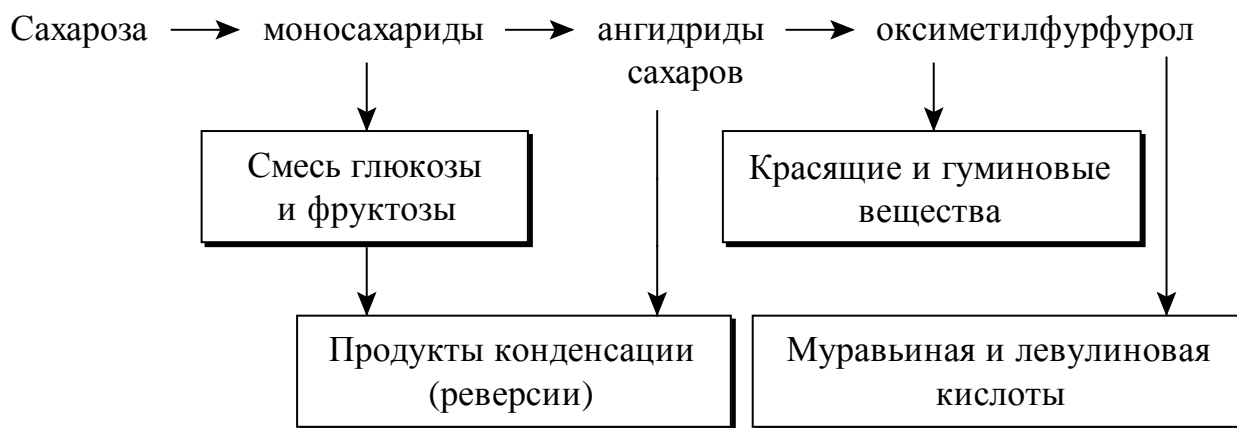


Рис. 7.6. Схема химических превращений сахарозы при длительном нагревании

Однако среди продуктов изменения сахаров имеются такие, которые положительно влияют на устойчивость сиропов против кристаллизации – смесь ангидридов сахаров и продуктов реверсии (конденсации). Стойкость к засахариванию и гигроскопичности также зависит от содержания редуцирующих веществ (в частности, от наличия глюкозы).

Для оценки стойкости против засахаривания предложен метод определения легкогидролизуемых ангидридов (диангидриды сахаров, соединения ангидридов с неизменным сахаром и другие продукты конденсации).

Готовый сироп процеживают через металлическую сетку и в горячем состоянии фильтруют. Используют различные конструкции фильтров (друк-, нутч-фильтры и др.), небольшие объемы фильтруют через несколько слоев марли или фильтр-ткани.

Сахарный сироп представляет собой прозрачную бесцветную или слабо желтого цвета, густоватую жидкость сладкую на вкус, без запаха, нейтральной реакции, плотность которой 1,308-1,315, показатель преломления 1,451-1,454. Хранят сахарный сироп в наполненных доверху и хорошо укупоренных флаконах, в прохладном, защищенном от света месте.

Вишневый сироп (Sirupus Cerasi) и **малиновый сироп** (Sirupus Rubi idaei). Сырье сортируют, отбирают зрелые и неповрежденные плоды, удаляют попавшие веточки, листья и плодоножки. Отсортированные ягоды далее превращают в кашицеобразную массу с помощью вальцовой дробилки.

Свежие ягоды малины и вишни содержат до 82% воды, до 10% сахара и до 2,7% органической кислоты (в пересчете на яблочную кислоту). Кроме этого, в состав их входят пектины, дубильные, красящие вещества и аскорбиновая кислота. Для получения стабильных сиропов из ягодных соков из последних должны быть удалены пектиновые вещества, иначе при кипячении с сахаром и последующем охлаждении они вызовут *желеобразование*.

Пектиновые вещества (протопектин, пектин, пектиновая кислота) близки к углеводам. При гидролизе пектина образуются метиловый спирт, уксусная кислота, арабиноза, галактоза и галактуроновая кислота. Можно сказать, что пектин – это полигалактуроновая кислота с остатками метилового спирта.

В присутствии сахара (65-70 %) и кислоты (рН 3,1-3,5) образуется желе. При этом желирующая способность пектинов увеличивается с увеличением их молекулярной массы и метоксильных групп ($-\text{CH}_3\text{O}$). Поэтому для разрушения пектиновых веществ необходим процесс ферментации.

Измельченные ягоды (вместе с косточками) помещают в широкогорлые стеклянные баллоны, наполняя их на 2/3 емкости, засыпают сверху небольшим количеством сахара (1,5-2%), баллоны закрывают пробками с двумя отверстиями и оставляют бродить при 20-25°C на несколько дней. Брожение считается законченным, если из трубки, один конец которой опущен в воду, а другой помещен через пробку в баллон, прекратится выделение пузырьков углекислого газа (CO_2). Смесь время от времени перемешивают покачиванием баллона.

Если брожение не закончилось, то в пробе продукта от прибавленного спирта появится осадок – пектиновые вещества, которые не растворимы в спирте. Протекающее в баллоне спиртовое брожение способствует осветлению сока. После брожения ягодную массу отфильтровывают через полотняный фильтр-мешок, а остаток пропускают через рамный или винтовой пресс с дифференциальной головкой. Сок отстаивают 2-3 дня, а затем осторожно сливают с осадка, фильтруют и сразу же готовят сироп.

В сироповарочном котле его нагревают до 70°C, засыпают сахар в соответствующей пропорции и дают сиропу вскипеть, снимая пену. После этого его фильтруют через фильтрующие ткани. Котлы должны быть эмалированные или никелированные, в других котлах ягодные сиропы могут потерять аромат (медные) или приобрести грязноватый оттенок (оловянные).

Вишневый и малиновый сиропы могут быть приготовлены из соответствующих пищевых экстрактов высшего качества. При этом 4 весовые части экстракта смешивают с 96 частями сахарного сиропа. Они широко применяются в пищевой промышленности для производства мармелада, желе и пастилы и др.

Малиновый сироп ярко-малинового цвета, с приятным запахом и кислото-сладким вкусом. Вишневый сироп прозрачен, темно-вишневого цвета, с приятным характерным запахом (бензальдегид) и кислото-сладким вкусом. Плотность для обоих сиропов должна быть в пределах 1,305-1,330. Хранят в стеклянной таре в прохладном, темном месте.

Мандариновый сироп (Sirupus Citri unshii). Для его приготовления используют настойку кожуры мандарина. При этом 15 частей настойки смешивают с 85 частями сахарного сиропа. Это прозрачная жидкость буровато-желтого цвета с характерным ароматным запахом и вкусом мандариновой корки. Плотность его 1,220-1,244.

7.6.2. Лекарственные сиропы

Алтейный сироп (Sirupus Althaeae). В 100 мл сиропа содержится алтейного корня экстракта сухого (4:1) (в пересчете на полисахариды) – 0,15 г; вспомогательные вещества: нипагин, нипазол, спирт этиловый, сахар, вода очищенная.

Алтейный сироп представляет собой густоватую прозрачную жидкость желтоватого цвета со слабым специфическим запахом, сладкого вкуса. Плотность его – 1,322-1,327. Применяется в качестве отхаркивающего средства. Хранят в склянках емкостью по 100 мл в прохладном месте.

Алтейный сироп может быть получен растворением двух частей экстракта сухого корня алтея в 98 частях подогретого сахарного сиропа или с использованием извлечения из корня алтея.

Технология приготовления алтейного сиропа: 4 части измельченного корня настаивают (мацерация) в течение 4 часов с 50 частями воды и 1 частью 90% спирта (консервант). Полученную вытяжку процеживают, не отжимая остатка. Затем нагревают 36 частей фильтрата и растворяют в нем 64 части сахара, дают раствору вскипеть (снимая пену), после чего упаривают до получения 95 частей сиропа. В охлажденный затем сироп добавляют 5 частей спирта в качестве консерванта.

Солодковый сироп (*Sirupus Glycyrrhizae*). Состав: действующее вещество: солодки корня экстракт густой. 100 г сиропа содержит солодки корня экстракта густого – 4,00 г (в пересчете на 8,0 % содержание 18-β-глицирризиной кислоты). Вспомогательные вещества: сахар, вода очищенная, этанол 90 %.

Солодковый сироп представляет собой жидкость желтовато-бурого цвета со своеобразным вкусом и запахом. Плотность 1,290-1,310. Хорошо сохраняется в прохладном месте. Применяется как отхаркивающее и легкое слабительное *per os* или в микстурах.

Приготавливается путем смешения 4 частей густого экстракта солодкового корня при слабом нагревании с 86 частями сахарного сиропа, после чего прибавляют 10 частей 90% спирта.

Пертуссин (*Pertussinum*). Раствор 12 частей жидкого экстракта тимьяна или чабреца и 1 части бромида калия или натрия в смеси из 82 частей сахарного сиропа и 5 частей 96% спирта. В эмалированный реактор загружают сахарный сироп и при перемешивании в нем растворяют бромид калия. Затем добавляют смесь жидкого экстракта и спирта, снова перемешивают в течение 15 мин и оставляют отстаиваться на 24 ч. После отстаивания жидкость фильтруют через фильтрующую ткань и разливают в склянки по 50-100 г.

Пертуссин представляет собой темно-бурую жидкость с ароматным запахом, сладкую на вкус. Плотность 1,220-1,270. Хранят в прохладном месте. Применяется в детской практике как отхаркивающее и смягчающее кашель средство при бронхитах и коклюше.

Сироп шиповника (*Sirupus Rosae*). 100 г сиропа содержит плодов шиповника целых – 25,45 г; кислоты аскорбиновой – 0,4 г; вспомогательные вещества: вода очищенная, сахар рафинированный.

Вырабатывается из водного концентрата и инвертированного сахарного сиропа (для стабилизации аскорбиновой кислоты). В эмалированный сироповарочный котел с паровым обогревом и якорной мешалкой загружают, согласно прописи, сахарный песок и воду и после добавления лимонной (или виннокислотной) кислоты нагревают 30-40 минут при температуре 90°C. За это время около 30% сахара инвертируется. После некоторого охлаждения сироп насосом перекачивают в фильтр-пресс. Фильтрат собирают в мерник, откуда его порциями переносят в реактор. Туда же из мерника поступает водный концентрат шиповника. После перемешивания смесь перекачивают насосом в сборник, от-

куда сироп поступает в фасовочную машину (во флаконы по 100 и 200 г) и по конвейеру далее на упаковку.

Препарат представляет собой красновато-коричневую сиропообразную жидкость без взвешенных частиц. Вкус сладкий с привкусом и запахом, присущим плодам шиповника. Сухих веществ 71-73%, аскорбиновой кислоты не менее 4 мг в 1 мл, сахара не менее 50%. Плотность 1,370. Лучше хранить при температуре не выше 12°C. Суточная доза 1-3 чайные ложки при гипо- и авитаминозах витамина С в детской практике.

Уролесан® (Urolesan) – Сироп.

Основные физико-химические свойства: жидкость светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком, со специфическим запахом. Допускается опалесценция.

Состав лекарственного средства: действующие вещества: 1 мл сиропа содержит пихты масла – 4,19 мг, мяты перечной масла – 1,05 мг, моркови дикой плодов экстракта жидкого (1:1) – 12,04 мг, хмеля шишек экстракта жидкого (1:1) – 17,26 мг, душицы травы экстракта жидкого (1:1) – 11,95 мг. Вспомогательные вещества: полисорбат-80; кислота лимонная, моногидрат сорбиновая кислота; сироп сахарный; динатрия эдетат, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые в урологии.

Эвкабал® сироп (Eucabal® syrup) – Сироп.

Основные физико-химические свойства: прозрачная темно-коричневая сиропообразная жидкость с характерным запахом.

Состав: 100 г сиропа содержат: экстракта жидкого подорожника остролистного 3 г, жидкого экстракта чабреца (тимьяна) 15 г. Вспомогательные вещества: глюкоза, фруктоза, сахароза в равных количествах, как раствор инвертированного сахара, метил-4-гидроксibenзоат, пропил-4-гидроксibenзоат, этанол 6,5 об. %, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях.

Сироп амброксола (Sirupus Ambroxole). Сироп состоит из 0,3 частей амброксола гидрохлорида, 35 частей D-сорбита, 10 частей глицерина, 2 частей спирта этилового 96 %, 0,12 частей нипагина, 0,04 части нипазола, 0,1 части эссенции ароматической, остальное – вода очищенная. Плотность 1,130-1,150, pH 3,0 – 6,0. Готовый сироп фасуют по 100 мл во флаконы из стекломассы. Срок годности 2 года. Применяется как муколитическое средство.

Сироп кетотифена (Sirupus Ketotifeni). Состоит из 0,0276 части кетотифена фумарата, 35 частей D-сорбита, 0,2 частей лимонной кислоты, 0,6 частей натрия фосфат, 2 мл спирта этилового 96 %, 0,1 части нипагина, 0,02 частей нипазола, 0,1 части эссенции ароматической, остальное – вода очищенная. Применяется как антигистаминное средство для лечения бронхиальной астмы, аллергических ринитов.

В номенклатуру лекарственных сиропов также входят: ревения сироп, холосас, сироп алоэ с железом, Бронхипрет (Германия), сироп подорожника Гербион (Словения), Суприма-бронхо (Индия) и др.

Сиропы обычно контролируют по следующим показателям качества: *описание, идентификация, pH, сопровождающие примеси, объем содержимого контейнера (для многодозовых контейнеров), однородность дозированных единиц или однородность содержания / однородность массы, доза и однородность дозирования (для капель), микробиологическая чистота, количественное определение.*

Для вязких жидких лекарственных средств для орального применения дополнительно контролируют *плотность и вязкость.*

Для жидких лекарственных средств для орального применения в виде суспензий дополнительно контролируют устойчивость суспензии.

Обычно сиропы хранят в наполненных доверху и хорошо закупоренных флаконах темного стекла в прохладном, защищенном от света месте.

Фармацевтические растворы разнообразны по составу, свойствам, методам получения и применения, но они до настоящего времени широко применяются и не утратили своего значения.

ГЛАВА 8. ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Применение лекарственных растений в качестве целебных средств известно с глубокой древности. На протяжении многих веков люди использовали различные растения и отбирали среди них наиболее эффективные. Первые медицинские школы (индийская и тибетская) полностью опирались на опыт применения лекарств из природных продуктов. Лечебные средства изготавливались в форме высушенных трав или вытяжек, которые являлись смесью биологически активных и сопутствующих им веществ. С начала XIX столетия большинство растений подвергалось изучению с целью выделения активных компонентов. Большая часть лекарств растительного происхождения была открыта и введена в фармакопеи в период с 1850 по 1950 г. Но с развитием теории Эрлиха о химиотерапии был дан толчок к синтезу лекарственных веществ, резко увеличилась активность исследований в этом направлении, и появились синтетические препараты для лечения болезней человека и животных.

В семидесятые годы XX в. при кажущемся снижении интереса к фитохимии около 50% лекарств в промышленно развитых странах изготавливались из природных продуктов. В наше время, когда побочные эффекты терапии синтетическими лекарственными средствами вызывают ряд осложнений, медицина вновь возвращается к опыту «траволечения», переосмысливая его в свете возможностей современной науки.

Преимущество фитопрепаратов перед синтетическими состоит в том, что они обладают более широким диапазоном терапевтических доз, зачастую оказывают «мягкое» политерапевтическое действие, содержат комплекс биологически активных веществ (БАВ), хорошо переносимых больными. Растения богаты компонентами (витаминами, макро- и микроэлементами, ферментами и др.), которые способствуют всасыванию в пищеварительном тракте БАВ, обеспечивают жизнеспособность клеточной протоплазмы, связь клеток с медиаторами нервной системы, усиливают ферментативную активность. Они улучшают проницаемость и эластичность тканей, способствуют выведению токсических веществ из организма. Применение препаратов из лекарственного растительного сырья либо вовсе не приводит к нежелательным последствиям, либо побочный эффект незначителен и легко устраним; их можно длительно применять, а ле-

чение доступно каждому, что имеет немаловажное значение при хронических заболеваниях.

И хотя в каталогах официальных лекарственных средств экстракционные препараты имеют тенденцию к сокращению количества наименований, в ряде стран значительное количество фирм производит фитохимические препараты. Анализируя производство оригинальных экстракционных препаратов из лекарственного растительного сырья (ЛРС) по странам и фирмам, отметим, что ведущими странами в этом направлении являются Германия, США, Польша, Венгрия, Франция, Индия, Китай, Великобритания и Япония. Характерно, что фитохимическим производством стали заниматься фирмы, ранее выпускавшие синтетические лекарственные средства.

Ведущими фитохимическими фирмами мира считаются сербская Галеника; немецкие Мадаус, Дегусса АГ, Наттерманн, Хель; индийская Хималайя; швейцарская Сандоз; американская Ели Лили; польские Хербapol, Польфа; итальянские Бономелли СпА, Инверни Делла Беффа СпА; французская Тинксирол и др.

Экстракционные препараты прошли сложный путь развития. К числу первых относятся извлечения из сырья растительного и животного происхождения, получаемые с помощью вина, масел и жиров. Значительный вклад в развитие экстракционных препаратов внесли Авиценна, римский врач и фармацевт Клавдий Гален, алхимик Раймонд Луллий (получивший спирт) и др., благодаря которым появлялись и совершенствовались фитопрепараты, а настойки и экстракты из ЛРС (получившие название галеновые) и сегодня занимают значительное место в фармакотерапии.

«Галеновые препараты» – исторически утвердившийся термин, примененный еще в средние века Парацельсом к препаратам знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена, жившего в 131-201 гг н.э. Галеновые препараты следует рассматривать как специфическую группу лекарственных средств, так как они 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 БАВ, находящихся в них, усиливая, ослабляя или видоизменяя действие основных веществ.

В конце XIX века появились новые фитопрепараты, называемые новогаленовыми. Первым препаратом этой группы был дигипурат, содержащий смесь сердечных гликозидов из листьев наперстянки пурпуровой, произведенный в Германии. Новогаленовые препараты 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. Глубокая очистка извлечений повышает их стабильность, устраняет побочное действие ряда сопутствующих веществ (смолы, танины и др.), позволяет использовать их для инъекционного применения. При выделении из суммарных МОП отдельных биологически активных компонентов получают препараты индивидуальных веществ.

В середине XX века в СССР было организовано промышленное производство препаратов индивидуальных веществ. Если сравнительно недавно их производство считалось трудоемким, то благодаря значительным 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. Более подробно о них будет изложено в последующих главах учебника.

Таким образом, экстракционные препараты из лекарственного растительного сырья по составу можно подразделить на 3 группы:

- 1) суммарные (галеновые) препараты;*
- 2) суммарные максимально очищенные препараты (новогаленовые);*
- 3) препараты индивидуальных веществ.*

В последние годы некоторые авторы выделяют еще одну группу препаратов – **комбинированные** (комплексные), содержащие наряду с БАВ, полученными из растений, и другие лекарственные вещества различной химической природы (витамины, микроэлементы, гормоны и др.).

Сегодня экстрагируемые фитохимические субстанции включают в состав практически всех лекарственных форм: таблеток, инъекционных растворов, мазей, суппозиториев, масляных и спиртовых растворов, сиропов и т.д.

Производство фитопрепаратов осуществляется в специализированных цехах фармацевтических предприятий, в условиях аптек изготавливают только водные извлечения (настои и отвары) из ЛРС. Специфика фитопроизводств зависит от вида сырья, природы извлекаемых компонентов, присутствия сопутствующих веществ, близких по природе и физическим свойствам к БАВ и нахо-

дящиеся с ними в определенной химической или физической связи. Эти факторы зачастую определяют выбор технологии их получения.

Фитопрепараты получают из *свежих растений* (натуральные и сгущенные соки и извлечения) и *высушенного сырья* (настойки, экстракты, максимально очищенные препараты и индивидуальные вещества). ЛРС представлено различными частями растений: трава, листья, корни и корневища, цветки, соцветия, плоды, семена, кора и др.

Основу производства экстракционных препаратов составляет процесс экстрагирования сырья, определяемый законами массопередачи. Различают экстрагирование в системе *твердое тело – жидкость* и в *системе жидкость – жидкость*, или жидкостную экстракцию. Наиболее широко в фармацевтическом производстве применяют экстрагирование в системе твердое тело – жидкость, где твердым телом является лекарственное растительное сырье или сырье животного происхождения, а жидкостью – экстрагент. Жидкостная экстракция используется при очистке вытяжек в производстве максимально очищенных препаратов и для выделения препаратов индивидуальных веществ.

8.1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

В фармацевтическом производстве значительное количество лекарственных препаратов получают с помощью процесса экстракции биологически активных веществ (БАВ) из растительного, животного или микробиологического сырья, имеющего клеточную структуру. В общих чертах строение клеток растений, животных и микроорганизмов имеет много общего, однако имеются и отличия (рис.8.1), которые определяют различные технологические подходы к извлечению веществ, находящихся в клетке.

Все клетки состоят из цитоплазмы, в которой находятся органоиды (митохондрии, ядро, ядрышко, лизосомы, эндоплазматический ретикул, комплекс Гольджи и др.). Все органоиды клетки отделены от цитоплазмы мембранами толщиной около 7,5 нм, которые имеют 3-слойную или мозаичную структуру. Цитоплазма представляет собой коллоидную систему – гидрозоль, в котором дисперсной средой является вода, а дисперсной фазой – белки, нуклеиновые кислоты, липиды и углеводы. Цитоплазма со своими структурами образует живую часть клетки – протопласт, окруженный клеточной оболочкой.

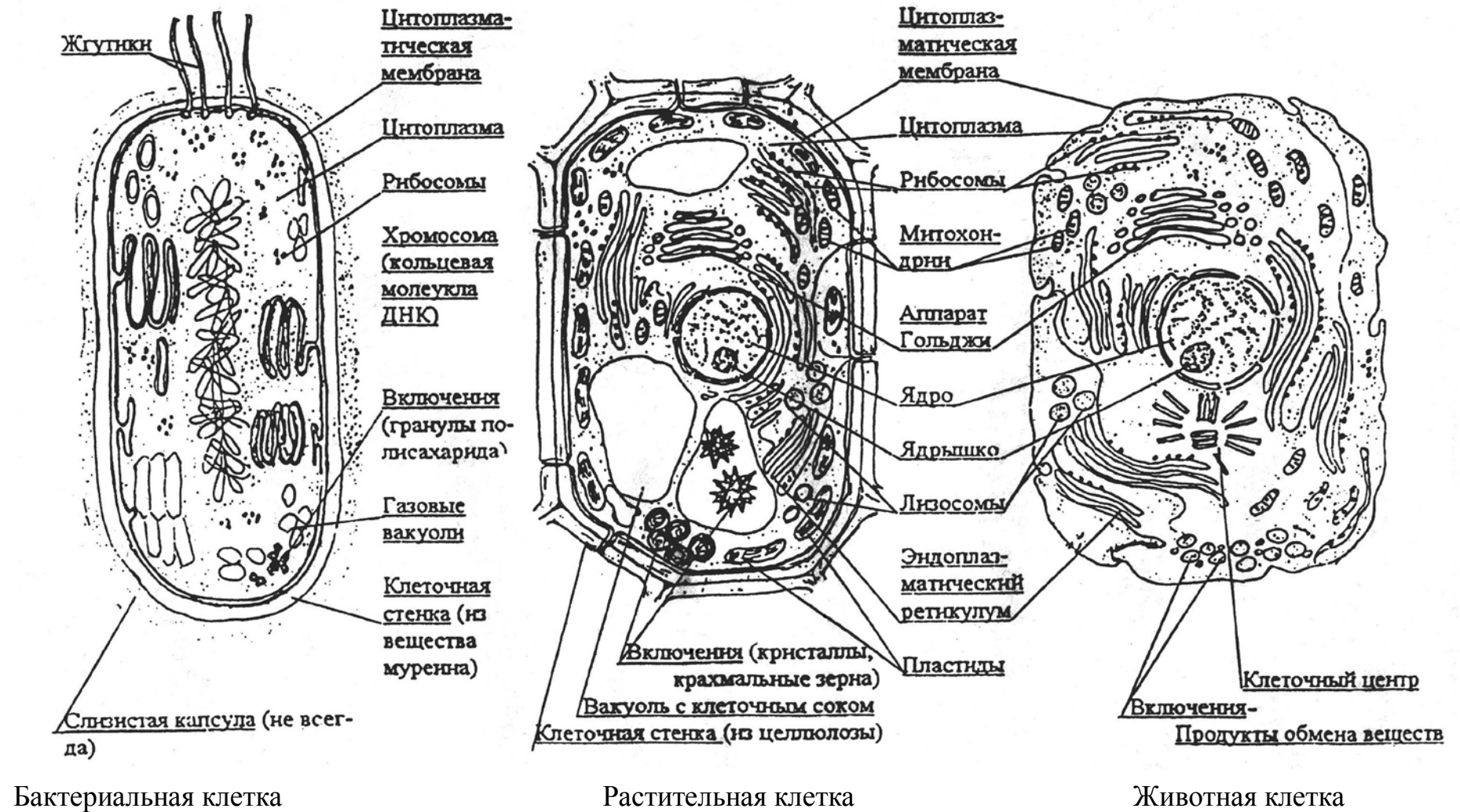


Рис. 8.1. Строение клеток

У растительных клеток клеточная оболочка – это плотная, упругая, многослойная целлюлозная оболочка, окружающая и защищающая истинную клеточную мембрану. Животные клетки имеют тонкую эластичную оболочку, состоящую из полисахаридов и гликопротеидов. Помимо защитно-механической функции оболочка обладает фильтрационными и ионообменными свойствами за счет существования клеточных пор, диаметр которых варьирует от 0,35 до 0,8 нм. Поры имеют структуру длинного извилистого канальца. Мембраны участвуют в регуляции биохимических процессов клетки, увеличивая или уменьшая проницаемость. Степень проницаемости растительной клетки определяется состоянием оболочки, клеточных мембран, цитоплазмы и т. д. Большое сопротивление переносу веществ оказывают мембраны, окружающие цитоплазму, и находящиеся в ней органоиды. Если белковые соединения этих мембран денатурировать, то основное сопротивление массопереносу будет оказывать только оболочка клетки.

Процесс выделения БАВ из сырья с клеточной структурой лежит в основе технологии производства многих препаратов и лекарственных форм, таких как настойки, экстракты, соки, а также гормоны, ферменты, антибиотики и др.

Значительный вклад в теорию и практику экстрагирования лекарственного сырья внесли В.С.Батюк, М.И.Борисов, Н.Ф.Комиссаренко, В.Н.Ковалев, В.И.Литвиненко, И.Ф.Макаревич, Н.П.Максютина, И.А.Муравьев, А.Г.Натрадзе, В.Д.Пономарев, А.П.Прокопенко, В.Т.Чернобай и многие другие.

Изучением условий и методов получения, полезных для человека веществ, продуктов и биологических структур в управляемых условиях с использованием микроорганизмов, изолированных клеток животных и растений, также занимается современное направление фармацевтической науки – биотехнология. Получение препаратов путем микробиологического синтеза изложено в главе 14.

8.1.1. Особенности экстрагирования из растительного сырья с клеточной структурой

Особенности извлечения БАВ из материалов с клеточной структурой связаны с тем, что на пути к веществам, содержащимся в клетке, находится клеточная стенка, строение и физиологическое состояние которой может быть различным. Живая растительная клетка имеет пристенный слой протоплазмы определенной толщины, плотно прижатый к оболочке. Этот слой протоплазмы накла-

дывает особый отпечаток на свойства клеточной стенки, как перегородки, отделяющей клеточный сок внутри клетки от жидкости вне клетки. Пока протоплазма жива, клеточная стенка является полупроницаемой перегородкой, не пропускающей наружу вещества, растворенные в клеточном соке. В этом случае возможно лишь проникновение экстрагента внутрь клетки за счет явления осмоса.

Совершенно по-другому ведет себя высушенная (мертвая) клетка. Вследствие плазмолиза и гибели протоплазмы клеточная стенка теряет характер полупроницаемой перегородки. Она начинает пропускать вещества в обе стороны (явление диализа), то есть клеточная оболочка приобретает свойства пористой перегородки, через которую могут диффундировать биологически активные вещества, молекулы которых не превышают размера пор.

В настоящее время, подавляющее большинство экстракционных препаратов получают из высушенного растительного сырья, т.е. обезвоженного *путем естественной или тепловой сушки*. Во время сушки свежие растения теряют, главным образом, воду. Протоплазма сморщивается и превращается в относительно небольшой комок, клеточный сок переходит в сухой остаток, а внутренняя часть клетки обыкновенно заполняется воздухом. БАВ в высушенном сырье находятся в виде сухих конгломератов в полости клетки или адсорбированы на ее стенках.

В последнее время для сушки растительного сырья применяется *технология микроволнового обезвоживания*. Микроволновый метод сушки основан на воздействии интенсивного электромагнитного поля сверхвысоких частот (СВЧ) на обезвоживаемый продукт. Основное отличие микроволнового обезвоживания от традиционных способов сушки заключается в объемности нагрева. Тепло проникает в сырье не с поверхности, а образуется внутри самого материала и распределяется по всему его объему. Под действием СВЧ поля молекулы воды (диполи) начинают совершать колебательные и вращательные движения, ориентируясь с частотой поля по его электрическим линиям. Движение молекул – это и есть тепловая энергия. Чем больше воды в заданном объеме, чем больше молекул участвует в этом движении, тем больше тепловой энергии выделяется. Таким образом, разогрев происходит во всем объеме продукта, причем более влажные участки получают больше энергии. За счет этого происходит удаление влаги, сушка продукта, и, одновременно, выравнивание влажности во всем объеме продукта. Причем при снижении влажности сырья процесс сушки продукта не за-

медляется, поскольку механизм теплопроводности не играет здесь ключевой роли. Обработка растительного материала методом СВЧ-сушки позволяет получать высококачественный продукт за короткое время при отсутствии потерь тепла.

Также в последние годы для сушки ЛРС используют инфракрасную и акустическую сушки. *Инфракрасная сушка* с использованием инфракрасного излучения уничтожает микробную обсемененность сырья, а также дает возможность осуществлять сушку в больших объемах с высокой скоростью (время сушки от 30 до 200 мин. в зависимости от вида материала). Данный метод основан на том, что инфракрасное излучение определенной длины волны поглощается водой, содержащейся в сырье, но не поглощается тканью высушиваемого материала, поэтому удаление влаги возможно при температуре 40-60°C, что позволяет сохранить содержание БАВ в сухом сырье на уровне 80-90% от исходного сырья.

Акустическая сушка, основанная на воздействии на материал интенсивных ультразвуковых волн, подходит для сушки сырья с любым исходным влажностным содержанием и характеризуется высокой степенью сохранности БАВ в высушенном материале. Данный процесс сушки носит циклический характер: волна «выбивает» влагу, находящуюся на поверхности продукта, затем оставшаяся влага равномерно распределяется по капиллярам и процесс повторяется снова. Это происходит до тех пор, пока продукт не достигнет заданной влажности. Принципиальная особенность способа: сушка сырья протекает без повышения температуры, что делает этот метод пригодным для сушки термолабильных и легко окисляющихся материалов.

Извлечения, полученные из высушенного лекарственного сырья, по качественному и количественному составу БАВ не всегда равноценны свежесобранному растению. Исследования многих ученых показывают, что во время заготовки, сушки и хранения в течение года хранения содержание биологически активных веществ уменьшается в несколько раз. Особенностью препаратов из свежих растений является то, что в них содержится весь комплекс БАВ, входящих в состав сырья в наиболее естественном их состоянии. Поэтому в ряде случаев целесообразно получать препараты из свежих растений путем прессования или экстрагирования сырья. Извлечение веществ из свежих растений методом экстрагирования сырья получают в тех случаях, когда сырье малосочное и прессование оказывается недостаточно эффективным. В таких случаях необ-

ходимым условием является тонкое измельчение сырья, т.к. живая клетка находится в состоянии тургора и клеточная стенка не пропускает наружу БАВ.

В случае получения препаратов из свежих растений клетки можно обезвоживать (умерщвлять) этиловым спиртом высокой концентрации, который очень гигроскопичен и при соприкосновении с растительной клеткой обезвоживает ее, вызывая сильнейший плазмолиз. Умерщвление клеток сырья животного происхождения достигается теми же способами: сушкой или обезвоживанием органическими растворителями (спиртом и ацетоном).

При получении препаратов из свежего растительного и животного сырья, клетки которого не обезвожены, скорее имеет место вымывание клеточного сока из разрушенных клеток и открытых пор, чем процесс экстрагирования.

При выборе технологических подходов к извлечению БАВ необходимо также учитывать место нахождения их в клетке, химическое строение, свойства и концентрацию извлекаемых веществ и др.

В экстрагируемом материале имеются самые разнообразные химические соединения, многие из которых оказывают на организм человека лечебное действие. Такие соединения принято называть *лекарственными веществами или БАВ*. Наряду с ними экстрагируются и другие вещества, не обладающие фармакологическим эффектом, а иногда вызывающие нежелательное побочное действие и влияющие на стабильность БАВ. Эти вещества называются *балластными*. Имеются и такие, которые, не обладая собственным фармакотерапевтическим действием, способствуют растворению и экстрагированию БАВ, потенцируют активность и стабильность ЛВ и т.п. Такие вещества называют *сопутствующими*.

Основной целью производства экстракционных препаратов является максимальное извлечение БАВ из клетки при минимальном содержании в экстракте балластных веществ, что достигается, главным образом, изучением теоретических основ процесса экстрагирования и, как следствие, правильным выбором метода экстрагирования и очистки полученного извлечения.

Экстрагирование лекарственного сырья представляет собой сложный массообменный процесс, определяемый основными законами массопередачи и состоящий из нескольких отдельных процессов, тесно переплетающихся между собой: диффузии; осмоса; диализа; растворения; десорбции веществ.

Процесс диффузии изучался с начала XIX века Дальтоном, Бертолле и Греем, но только А. Фик в 1855 году обосновал количественную теорию диф-

фузии, показав, что кинетика ее вполне аналогична кинетике теплопроводности, теория которой была развита Фурье. В 1896 г. А.Н. Шукарев применил ее для систем твердое тело - жидкость.

Извлечение веществ из твердых материалов представляет собой процесс разделения твердого тела на растворимую и нерастворимую части с помощью экстрагента. В отличие от процесса растворения, когда переход вещества в раствор происходит полностью, при экстрагировании он осуществляется частично, образуя две фазы: раствор веществ в сырье и раствор экстрактивных веществ в экстрагенте, омывающем сырье. Переход веществ из одной фазы в другую осуществляется до тех пор, пока они имеют разницу в концентрации, являющуюся движущей силой процесса экстрагирования. Предельным состоянием массообмена является достижение равновесия системы, выравнивание скорости перехода веществ из одной фазы в другую. Скорость массопередачи пропорциональна движущей силе процесса, а перенос веществ в экстрагент осуществляется молекулярной и конвективной диффузией.

Молекулярная диффузия – это процесс переноса распределяемого вещества (БАВ) за счет хаотического (беспорядочного) движения самих молекул в неподвижной среде. Она характеризуется коэффициентом молекулярной диффузии **D**, который определяют из уравнения Эйнштейна:

$$D = \frac{RT}{N_o} \times \frac{1}{6\pi\eta r} = \frac{kT}{6\pi\eta r}, \quad (8.1)$$

где **R** – универсальная газовая постоянная, равная 8,32 Дж/(град·моль);

N_o – число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$);

T – температура абсолютная, град, К;

η – вязкость раствора, Н·с/м²;

r – радиус диффундирующих частиц, м;

k = **R/N_o** – постоянная Больцмана.

Коэффициент молекулярной диффузии характеризует способность данного вещества проникать вследствие диффузии в неподвижную среду и, как видно из уравнения (8.1), увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды и размера диффундирующих частиц вещества.

Следовательно, чем меньше радиус диффундирующих частиц, тем быстрее идет диффузия. Так, растворы белков, слизи, пектинов и т.п. имеющие большие

молекулы, имеют очень низкие коэффициенты диффузии. Вещества с малыми размерами молекул (какими чаще бывают БАВ) диффундируют намного быстрее.

Конвективная диффузия. Характеризуется коэффициентом конвективной диффузии β . Он показывает, какое количество вещества передается через 1 м² поверхности фазового контакта в среду в течение 1 с при разности концентрации между слоями, равной единице. Коэффициент конвективной диффузии определяется опытным путем и зависит от гидродинамических условий проведения процесса.

Конвективная диффузия может быть свободной (естественной) и принудительной. Свободная диффузия происходит за счет разности плотностей экстрагента и раствора, изменения температуры, гидростатического столба жидкости. Принудительная (конвективная) – возникает при перемешивании системы мешалками, насосами, вибрацией и т.д. Скорость конвективной диффузии в 10¹² раз выше молекулярной, поэтому она представляет большой практический интерес, так как способствует интенсификации процесса массообмена.

8.1.2. Стадии процесса экстрагирования

Процесс экстрагирования высушенного растительного сырья начинается с проникновения экстрагента в материал, смачивания веществ, находящихся внутри клетки, а затем растворения и десорбции их, диффузией через поры клеточной оболочки, заканчиваясь массопереносом веществ от поверхности материала в раствор.

Проникновение экстрагента внутрь растительного материала происходит по макро-, затем микротрещинам, по межклеточным ходам, порам, многочисленным капиллярам, заполняя клетки и другие пустоты в сырье. Проникновение экстрагента внутрь клетки носит название эндоосмоса, т.е. движение через пористую перегородку. Оболочки клеток обладают дифильными свойствами, с преобладанием гидрофильности. Процесс проникновения экстрагента в клетку определяется степенью гидрофильности материала, природой экстрагента, числом и размером пор в клеточной стенке. Чем больше сродство экстрагента к материалу, тем быстрее он смачивает стенки капилляров, проникая в сырье до уравнивания сил капиллярного подъема и силы тяжести гидростатического столба жидкости (экстрагента) в капилляре. Проникновению экстрагента в капилляры мешает находящийся в них воздух. Для интенсификации процесса ис-

пользуют предварительное вакуумирование сырья, подачу экстрагента под повышенным давлением или замену воздуха в порах на легко растворимый газ.

Процесс смачивания веществ тесно связан с проникновением экстрагента в сырье и также зависит от их сродства. Для облегчения смачивания высохшего содержимого клеток иногда рекомендуется добавление ПАВ в концентрации 0,01-0,1%, обеспечивающее снижение поверхностного натяжения на границе раздела фаз.

После проникновения в клетку экстрагент взаимодействует с находящимися в них веществами: растворимые в нем вещества растворяются, неограниченно набухающие ВМС набухают и пептизируются (десорбция и растворение), ограниченно набухающие ВМС набухают, образуя при этом гели. Внутри клеток образуется концентрированный раствор растворенных в экстрагенте веществ. Далее следует молекулярный перенос растворенных веществ. Растворенные вещества вначале переносятся в экстрагент, находящийся в межклеточном пространстве, затем заполняющий микро- и макротрещины, и, наконец, на поверхность кусочков материала в экстрагент, омывающий сырье.

В процессе экстрагирования происходит массоперенос, характеризуемый переходом одного или нескольких веществ из одной фазы (сырья) в другую (экстрагент). Массопередача из сырья с клеточной структурой сложный процесс, в котором можно выделить три основные стадии:

- «Внутренняя диффузия», включающая все явления переноса веществ внутри частиц сырья;
- Перенос вещества в пределах непосредственно диффузионного пограничного слоя;
- Перенос вещества движущимся экстрагентом (конвективная диффузия).

Массоперенос растворенных в клеточном соке веществ через поры клеточных стенок в межклеточные пространства имеет свои особенности. Прежде всего, наличие пористой перегородки, межклеточного пространства и клеточных ходов снижает скорость диффузии. Далее, через поры перегородки могут пройти только те вещества, частицы которых не превышают размеров пор. Количество слоев клеточных мембран, число и диаметр пор не бывают постоянными, а колеблются в широких пределах у разных видов сырья. Наконец, имеется еще одна существенная особенность – явление десорбции, наблюдаемое в клетке после проникно-

вления в нее экстрагента. Поскольку вещества внутри клетки связаны силами притяжения, то необходимо, прежде всего, преодоление этих адсорбционных сил.

Механизм диффузии через клеточную мембрану, согласно теории равновесной сорбции, заключается в следующем: молекулы веществ сорбируются на мембране, диффундируют через нее и десорбируются с другой ее стороны. При этом скорость диффузии вещества через мембрану лимитируется градиентом концентрации и характеристикой самой мембраны. После выноса веществ из клетки их диффузия фактически становится молекулярной диффузией, но ограниченной узкими просветами пор и длиной ходов капилляров. Кроме того, дополнительное сопротивление возникает из-за частого соударения частиц со стенками пор.

Весь сложный комплекс диффузионных явлений, протекающих внутри кусочков растительного материала, называют *внутренней диффузией*. Для выражения коэффициента диффузии в порах растительного материала в уравнение Эйнштейна (8.1) вводят поправочный коэффициент B , учитывающий все осложнения процесса. Уравнение коэффициента внутренней диффузии в этом случае будет иметь вид:

$$D_{\text{вн}} = \frac{RT}{N_o} \times \frac{1}{6\pi\eta r} \times B \quad (8.2)$$

Для материала с клеточной структурой значение коэффициента внутренней диффузии значительно меньше, чем значение коэффициента свободной диффузии. Так, величина коэффициента свободной диффузии для многих природных соединений находится в пределах $10^{-4} - 10^{-5} \text{ м}^2/\text{с}$. Для этих же соединений значение коэффициента диффузии в порах материала с клеточной структурой на 2-3 порядка меньше, т.е. $10^{-6} - 10^{-8} \text{ м}^2/\text{с}$.

Представим в виде схемы (рис. 8.2) частичку материала, находящуюся в экстрагенте, и обозначим среднюю концентрацию экстрагируемых веществ внутри частицы C_1 , а на ее поверхности – C_2 .

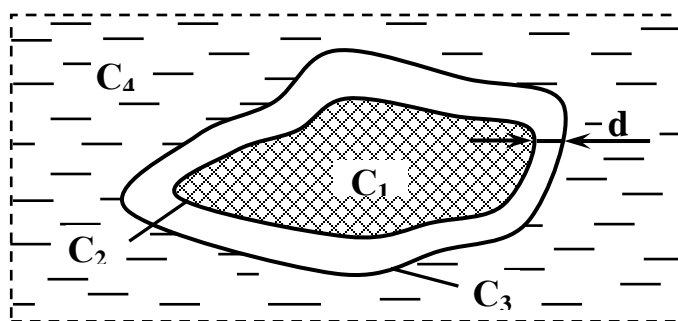


Рис. 8.2. Частичка сырья в экстрагенте

Тогда количество продиффундировавшего вещества из внутренних структур частицы на ее поверхность (первая стадия) пропорционально его коэффициенту внутренней диффузии $D_{вн}$, поверхности частицы материала F , времени τ , разности концентрации внутри частицы C_1 и на ее поверхности C_2 , обратно пропорционально размеру частиц растительного сырья l и может быть записано в виде уравнения:

$$S = D_{вн} \times F \frac{C_1 - C_2}{l} \tau \quad (8.3)$$

где S – количество продиффундировавшего вещества, кг;

$D_{вн}$ – коэффициент внутренней диффузии, $\text{м}^2/\text{с}$;

F – поверхность раздела фаз, м^2 ;

l – толщина частицы, через которую диффундируют вещества, м;

τ – время диффузии, с;

C_1, C_2 – концентрация вещества, $\text{кг}/\text{м}^3$.

На второй стадии идет диффузия веществ от поверхности частицы (концентрация C_2) к наружной поверхности диффузионного пограничного слоя (концентрация C_3). В настоящее время общепризнанно существование на поверхности кусочков сырья пристенного слоя экстрагента, называемого диффузионным пограничным слоем. Пограничный диффузионный слой оказывает большое сопротивление дальнейшему переносу экстрагируемых веществ в экстрагент. Толщина этого слоя зависит от гидродинамики процесса и, в основном, от скорости перемешивания экстрагента. Чем больше скорость перемешивания, тем меньше толщина пограничного слоя. В пределах диффузионного пограничного слоя перенос веществ осуществляется по закону свободной диффузии и может быть записан в виде первого закона Фика:

$$S = D_c \times F \frac{C_2 - C_3}{d} \tau \quad (8.4)$$

где d – толщина диффузионного пограничного слоя, м.

Далее, на третьей стадии процесса экстрагирования перенос действующих веществ осуществляется за счет движения экстрагента (конвективная диффузия). Если обозначить среднюю концентрацию экстрагента в объеме, омывающем частичку, через C_4 , то количество вещества, перенесенного в экстрагент за счет конвективной диффузии, может быть вычислено из уравнения:

$$S = \beta \cdot F \cdot (C_3 - C_4) \cdot \tau, \quad (8.5)$$

где β – коэффициент конвективной диффузии ($\text{м}^2/\text{с}$); который тем выше, чем интенсивнее перемешивание.

Обычно коэффициент конвективной диффузии β во много раз больше коэффициента молекулярной диффузии D .

Суммарный процесс переноса вещества из частицы материала в экстрагент выражается *основным уравнением массопередачи*:

$$S = K \cdot F \cdot (C_1 - C_4) \tau, \quad (8.6)$$

где K – коэффициент массопередачи ($\text{м}^2/\text{с}$), который учитывает все величины, являющиеся количественными характеристиками трех стадий процесса экстракции и определяется из уравнения:

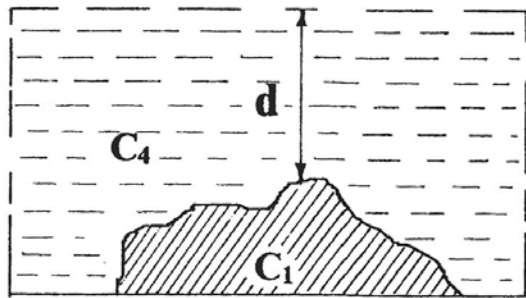
$$K = \frac{1}{\frac{1}{D_{\text{вн}}} + \frac{d}{D_c} + \frac{1}{\beta}} \quad (8.7)$$

Анализ уравнений (8.1-8.7) показывает, что процесс экстрагирования зависит от многих факторов, основными из которых являются: гидродинамические условия, поверхность раздела фаз, разность концентраций, продолжительность процесса и метод извлечения, вязкость экстрагента, температура. Кроме того, на полноту и скорость извлечения влияют: добавление поверхностно-активных веществ, характер загрузки сырья, выбор экстрагента, пористость и порозность сырья, коэффициент вымывания, воздействие вибраций, пульсаций, электроимпульсный разряд в жидкой среде, измельчение и деформация сырья в экстрагенте. Рассмотрим влияние каждого из этих факторов.

8.1.3. Основные факторы, влияющие на полноту и скорость экстрагирования

Гидродинамические условия. Общеизвестно, что диффузия в жидкостях без посторонних влияний протекает довольно медленно. Чтобы ускорить процесс экстрагирования используют различные способы интенсификации процесса, в том числе и перемешивание. Это приводит к тому, что концентрированные слои жидкости поднимаются в верхние слои, а чистый экстрагент или менее концентрированное извлечение входит в соприкосновение с растительным материалом. При этом создается разность концентраций раствора внутри клеток и в соприкасающейся жидкости, что ускоряет процесс экстракции лекарственных веществ из растительного сырья.

При этом коэффициент массопередачи K определяется из уравнения (8.7), включает коэффициенты всех видов диффузии и может изменяться в зависимости от гидродинамических условий процесса. Так, при отсутствии конвекции, (т.е. *без перемешивания*) коэффициент конвективной диффузии β равен нулю, а толщина диффузионного слоя d становится равной толщине всего слоя экстрагента (рис. 8.3). Следовательно, третья стадия экстрагирования отпадает, а коэффициент массопередачи определяется



только внутренней диффузией в сырье $D_{вн}$ и молекулярной диффузией в неподвижной жидкости, и имеет вид:

$$K = \frac{1}{\frac{1}{D_{вн}} + \frac{d}{D}} \quad (8.8)$$

Рис. 8.3. Схема процесса экстрагирования без перемешивания

Такое явление наблюдается при мацерации (настаивании) без перемешивания. Этот способ экстрагирования самый продолжительный.

В том случае, когда *экстрагент перемещается* хотя бы с *незначительной скоростью*, коэффициент массопередачи определяется количественными характеристиками всех трех стадий процесса и имеет вид уравнения (8.7). Скорость этого способа экстракции выше, т.к. уменьшается слой неподвижной жидкости, появляются конвекционные токи, способствующие переносу вещества. Такой режим экстрагирования характерен для мацерации с перемешиванием, перколяции, быстroteкущей реперколяции, непрерывной противоточной экстракции и др.

И, наконец, *при очень интенсивном перемешивании* могут отсутствовать вторая и третья стадии диффузионного пути. В этом случае коэффициент конвективной диффузии возрастает до бесконечности, т.е. конвективный массоперенос осуществляется мгновенно и, следовательно, третье слагаемое в знаменателе уравнения (8.7) отпадает. Вместе с тем становится равной нулю и толщина пограничного диффузионного слоя d , поэтому второе слагаемое в знаменателе уравнения также будет отсутствовать. Второе и третье слагаемые могут отсутствовать, но наличие первого неотделимо от самого существования процесса экстракции из сырья с клеточной структурой. Коэффициент массопередачи в таких случаях определяется только коэффициентом диффузии в порах растительного материала и имеет вид:

$$K = \frac{1}{\frac{1}{D_{вн}}} \quad (8.9)$$

Такой вид зависимости для коэффициента массопередачи справедлив для вихревой экстракции и экстрагирования с применением роторно-пульсационного аппарата и др.

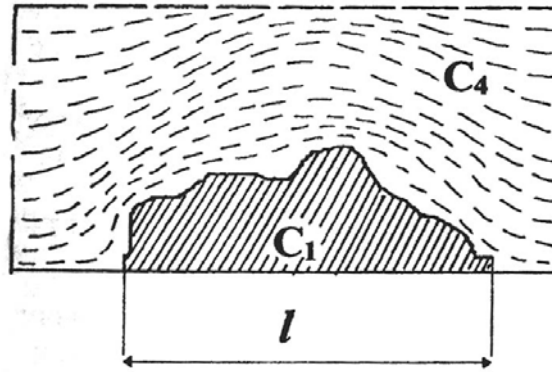


Рис. 8.4. Схема экстрагирования при интенсивном перемешивании

В последнее время предложено экстрагирование с применением ультразвука, с помощью электрических зарядов с использованием электроплазмолиза и электродиализа. В этих случаях появляется возможность влиять на коэффициент внутренней диффузии $D_{вн}$, что позволяет значительно ускорить процесс экстрагирования на самой его медленной стадии.

Поверхность раздела фаз (F). Из приведенных формул (8.3 – 8.7) видно, чем больше поверхность соприкосновения между фазами, тем скорее протекает диффузия. Скорость диффузии в системе твердое тело – жидкость зависит от степени измельчения сырья и будет тем больше, чем меньше его частички. Однако на практике известно, что при чрезмерно тонком измельчении сырье может слеживаться, а при содержании слизистых веществ – ослизняться, в результате чего через такие массы экстрагент будет проходить очень медленно. При слишком тонком измельчении резко увеличивается количество разрушенных клеток, что приводит к вымыванию сопутствующих веществ, загрязняющих вытяжку (белки, слизи, пектины и др. высокомолекулярные соединения). Кроме того, в экстрагент переходит большое количество взвешенных частиц. В результате вытяжки получаются мутные, трудно осветляемые и плохо фильтруемые.

При использовании более крупных частиц растительного материала этих отрицательных явлений не наблюдается. Но при этом процесс экстрагирования

замедляется, и количество извлеченных веществ за тот же период времени будет гораздо меньше.

Однако и сам метод измельчения также играет большую роль. Например, таннины содержатся в древесине дуба в клетках в виде трубок, сопутствующих пучкам сосудов. Каждая трубка представляет собой отдельную, вытянутую в длину веретенообразную клетку длиной 18-20 мм, диаметром 0,025 – 0,164 мм. При дроблении древесины поперек волокна толщиной 3-5 мм практически вскрываются почти все пучки, благодаря чему удастся извлечь максимальное количество таннинов. Если измельчение проводить вдоль волокон, при тех же размерах, то, естественно, таннинов экстрагируется значительно меньше. Обычно оптимальная степень измельчения для каждого отдельного растительного сырья зависит: от химического состава БАВ, анатомического строения, локализации веществ и метода измельчения растительного материала, а также от свойств и количества применяемого экстрагента и метода экстрагирования.

Отсюда следует, что крупное сырье следует измельчать до оптимальных размеров частиц приблизительно *от 1 до 5 мм*. При этом в исходном материале будет сохраняться клеточная структура и будут преобладать диффузионные процессы. Экстрагирование замедлится, но полученная вытяжка будет содержать меньше механических примесей и будет легче очищаться.

Наиболее распространенные методы и оборудование для измельчения ЛРС приведены в главе 3 «Сборы, чай, порошки».

Сегодня из всех существующих способов измельчения одним из самых перспективных является криодробление (от англ. cryo-grincling). Эта технология дает возможность предотвратить разрушение БАВ в процессе измельчения. Являясь революционной технологией в области фитотерапии, такой способ измельчения впервые был применен в 1982 году. Криодробление представляет собой процесс измельчения сырья до пылевидного состояния при низких температурах в среде инертного газа. Важнейшее преимущество криоизмельчения перед всеми другими видами измельчения в том, что оно позволяет полностью сохранять БАВ растительного сырья.

Коэффициент вымывания. Он характеризует степень разрушенных клеток в измельченном сырье. Если он низкий, это значит, что в сырье мало разрушенных клеток, экстрагирование идет медленно и определяется в основном скоростью молекулярной диффузии. За величину коэффициента вымывания прини-

мают количество веществ в вытяжке, полученное из определенной навески сырья, при определенном соотношении (сырье – экстрагент) при экстрагировании сырья в течение одного часа при определенной скорости перемешивания.

Разность концентраций в сырье C_1 и экстрагенте C_4 является движущей силой процесса экстракции. Во время экстракции необходимо стремиться к максимальному перепаду концентраций, что достигается более частой сменой экстрагента (ремацерация вместо мацерации), проведением противоточного процесса и др.

Время (продолжительность) экстрагирования. Из основного уравнения массопередачи следует, что количество вещества, продиффундировавшего через некоторый слой, прямо пропорционально времени экстракции. Однако нужно стремиться к максимальной полноте извлечения в кратчайший срок, максимально используя все прочие факторы, ведущие к интенсификации процесса.

Чрезмерная продолжительность извлечения приводит к загрязнению вытяжек сопутствующими высокомолекулярными соединениями, скорость диффузии которых значительно меньше, чем у биологически активных веществ. При длительном экстрагировании могут протекать нежелательные процессы под влиянием ферментов. Общая продолжительность экстракции зачастую определяется экономическими соображениями. При этом бывает целесообразно прекратить процесс в какой-то момент, учитывая, что дополнительно извлеченные количества веществ не окупят избыточных расходов и увеличивающихся при этом потерь ценных экстрагентов (спирт, эфир).

При длительном контакте экстрагента с сырьем наблюдается, в некоторых случаях, явление десорбции, т.е. БАВ из извлечения сорбируются растительными клетками и тканями, что приводит к снижению их концентрации в извлечении.

Особенности анатомического строения сырья. Как указывалось ранее, для экстрагирования применяют преимущественно высушенные растения. При экстрагировании экстрагент проникает через клеточные стенки, вытесняя оттуда воздух и растворяя находящиеся там вещества. Также известно, что процесс прохождения жидкости через пористые перегородки протекает различно. Например, через тонкостенные паренхимные клеточные оболочки, отличающиеся своей нежностью (травянистые части растений, листья, цветы), экстрагент и находящиеся в нем в молекулярно-дисперсном состоянии вещества диффундируют относительно легко. Если же стенки клеток толстые, одревесневшие, пропитанные проб-

кой, лубом или гидрофобными веществами (церинном, кутином, смолой и т.д.), то диффузия или диализ протекает относительно медленно, а иногда почти не происходит.

Кроме того, на скорость и полноту экстрагирования (диффузии, осмоса и диализа) в значительной степени влияет и анатомическое строение растительных материалов, имеющих длинные растянутые клетки, множество межклеточных ходов, сосудов и т.д.

На процесс экстрагирования влияет наличие живой плазмы. Плазма у живых растений заполняет в молодых клетках всю внутреннюю их полость, а в более старых клетках она выстилает всю внутреннюю поверхность клеточной оболочки в виде более или менее толстого слоя. Эта пленка плазмы коллоидного происхождения препятствует процессу экстрагирования.

Кроме того, у клетки имеется целлюлозная оболочка, которая относится к непроницаемым мембранам, через которые диффундируют только молекулярно-дисперсные частицы. Но какая бы ни была мембрана, она всегда замедляет, а иногда и совсем приостанавливает диффузию. Следовательно, коэффициент диффузии через мембрану будет всегда меньше коэффициента диффузии для чистой жидкости.

Особенности химического строения экстрактивных веществ. В растительном материале находятся самые разнообразные вещества, в том числе и коллоиды (белки, пектиновые вещества и др.), которые заряжены отрицательно. Такие коллоиды представляют своеобразные анионы, которым в растворе должно соответствовать эквивалентное количество катионов (K^+ , Na^+ и др.). Мицеллы коллоидов сами не способны диффундировать через клеточную мембрану, удерживая соответствующую часть катионов. Диффузия связанных катионов может происходить лишь при гидролизе солеобразного соединения мицеллы с катионом.

Вследствие этих причин внутриклеточный сок обычно бывает более кислым, чем полученное извлечение, а экстрагирование электролитов, например, алкалоидов, происходит не полностью.

Из уравнения (8.3) видно, что скорость диффузии прямо пропорциональна коэффициенту $D_{\text{вн}}$, который, в свою очередь зависит от величины молекулы (r) БАВ. Из этого вытекает, что в извлечения будут переходить в большом количестве вещества, имеющие небольшой молекулярный вес. Потом количество их постепенно будет уменьшаться, а количество веществ с большим молекулярным

весом будет возрастать. При очень продолжительном настаивании в извлечение будут переходить вещества с очень большим молекулярным весом.

Если же нужными лекарственными веществами являются соли, то продолжительное экстрагирование растительного материала оказывается вредным, так как при этом в извлечение будут переходить преимущественно белки, пектины, коллоиды и т.п. вещества с большим молекулярным весом, диффундирующие очень медленно. Следовательно, в извлечение может перейти большое количество балластных веществ, которые потом нужно будет удалять.

Пористость и порозность сырья. *Пористость сырья* – это величина пустот внутри растительной ткани. Чем она выше, тем больше образуется внутреннего сока при набухании. *Порозность* – это величина пустот между кусочками измельченного материала. От величины пористости и порозности зависит скорость смачивания и набухания материала. Скорость набухания возрастает при предварительном вакуумировании сырья, а также при повышении давления и температуры. Пористость и порозность сырья обуславливают его поглощающую способность, которая характеризуется коэффициентом поглощения сырья K_n :

$$K_n = \frac{P_2}{P_1} \quad (8.10)$$

где P_1 и P_2 - соответственно масса сырья до и после набухания.

Поглощающая способность сырья, находится в прямой зависимости от степени его измельчения.

Выбор экстрагента. Экстрагент в процессе экстракции играет особо важную роль. Он должен обладать способностью проникать через стенки клетки, избирательно растворять внутри клетки “нужные” лекарственные вещества, после чего растворенным веществам вместе с экстрагентом необходимо пройти через различные оболочки и выйти за пределы растительного материала.

Как известно, в растениях имеются большое количество самых разнообразных веществ, обладающих противоположным фармакологическим действием. При неправильном выборе экстрагента вместо БАВ можно получить другие соединения. Поэтому правильный выбор экстрагента для получения доброкачественного извлечения крайне важен. Скорость экстрагирования одних и тех же веществ зависит также от значений pH экстрагента.

Особо важную роль в экстрагировании играет химическая чистота экстрагента. Весьма неблагоприятно в некоторых случаях на экстрагирование влияют

двууглекислые соли кальция и магния, присутствующие в воде. Жесткая вода извлекает таннидов на 2-3% меньше, чем очищенная вода в тех же условиях. Соли кальция могут образовывать с кислотами или другими веществами, находящимися в растениях, нерастворимые соединения, препятствующие извлечению БАВ. Жесткость воды может играть особенно отрицательную роль при извлечении гликозидов, солей алкалоидов и других лекарственных веществ.

При хорошей смачиваемости растительного сырья экстрагент более быстро достигает внутренних частей материала и извлекает из него лекарственные вещества. Если же растительный материал не смачивается экстрагентом, то экстрагирования не происходит. Например, если клетки растений пропитаны маслом, смолой или каким-либо другим гидрофобным веществом, то вода, несмотря на существующие капилляры, не может проникнуть внутрь растительной клетки и извлечь оттуда нужные вещества.

Очень интересное явление было открыто русским ученым М.С. Цветом. Известно, что хлорофилл растворяется в эфире и в других подобных экстрагентах. Но эти экстрагенты не могут экстрагировать хлорофилл из клеток растений. Если же к экстрагенту добавить 5-20% спирта, то экстрагирование будет протекать нормально. Это объясняется тем, что чистый эфир не способен десорбировать растворенные вещества от стенок клеток и вообще от нерастворившегося растительного материала.

При выборе экстрагента следует считаться не только с его ценой, но и с его физическими свойствами (плотность, теплоемкость, температура кипения, температура воспламенения, вязкость, температура парообразования и т.д.).

Выбор экстрагента определяется степенью гидрофильности извлекаемых веществ. Для экстрагирования полярных веществ с высоким значением диэлектрической постоянной используют полярные растворители: *воду, метанол, глицерин*; для неполярных – *кислоту уксусную, хлороформ, эфир этиловый и другие органические растворители*. Наиболее часто в качестве экстрагента применяют этанол – малополярный растворитель, который при смешивании с водой дает растворы разной степени полярности, что позволяет использовать его для избирательного экстрагирования различных биологически активных веществ. Кроме этанола из малополярных растворителей применяют ацетон, пропанол, бутанол. Для экстрагирования гидрофобных БАВ иногда используют *рафинированные растительные масла*, полученные методом холодного прессования.

Перспективными в этом отношении являются используемые в последнее время сжиженные газы – углерода диоксид (CO_2), пропан, бутан, жидкий аммиак и др. наиболее часто используют сжиженный углерода диоксид, который химически индифферентен к большому числу действующих веществ. Его вязкость в 14 раз меньше вязкости воды и в 5 раз меньше – вязкости этанола. Сжиженный углерода диоксид хорошо извлекает эфирные масла и другие гидрофобные вещества. Гидрофильные вещества хорошо экстрагируются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиак, метил хлористый, метилениоксид и др.).

Важными физическими свойствами экстрагента, оказывающими существенное влияние на скорость процесса, является *поверхностное натяжение и вязкость*. По закону Фика, количество растворенного вещества, продиффундировавшего через некоторый слой экстрагента, обратно пропорционально вязкости этого экстрагента при данной температуре. Следовательно, менее вязкие растворы обладают большей диффузионной способностью. Для уменьшения вязкости при экстрагировании растительными маслами используют подогрев.

Температура и давление. Как видно из формулы (8.1), повышение температуры ускоряет процесс экстрагирования, но в условиях фитохимических производств подогрев используют только для водных и масляных извлечений. Спиртовая и тем более эфирная экстракция проводится при комнатной (или более низкой) температуре, поскольку с ее повышением увеличиваются потери экстрагентов, а, следовательно, вредность и опасность работы с ними.

Для некоторых термолабильных веществ применение горячего экстрагента допустимо лишь в течение коротких отрезков времени. Повышение температуры экстрагента нежелательно для эфиромасличного сырья, поскольку при нагревании эфирные масла в значительной степени теряются. Необходимо учитывать, что при использовании горячей воды происходит клейстеризация крахмала, пептизация веществ; вытяжки в этом случае становятся слизистыми и дальнейшая работа с ними значительно затрудняется. Повышение температуры целесообразно при экстрагировании из корней, корневищ, коры и кожных листьев. Горячая вода в этом случае способствует лучшему отделению тканей и разрыву клеточных стенок, ускоряя тем самым течение диффузионного процесса.

Влияние давления на процесс экстракции пока мало изучен, вследствие чего в литературе встречаются противоречивые сведения. Тем не менее, создание

вакуума или давления требует более сложного аппаратного оснащения процесса экстракции, что в значительной мере делает процесс более дорогим.

Добавка поверхностно-активных веществ (ПАВ). Экспериментально было установлено, что добавление небольших количеств ПАВ (0,01-0,1%) улучшает процесс экстрагирования. При этом увеличивается количество экстрагируемых веществ – алкалоидов, гликозидов, эфирных масел и др., а в некоторых случаях полнота извлечения достигается при меньшем объеме экстрагента. Добавки ПАВ снижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз, улучшая смачиваемость содержимого клетки и облегчая проникновение экстрагента. Кроме того, существенную роль играет солюбилизирующая способность ПАВ.

Характер загрузки сырья в экстракторы должен быть оптимальным, способствующим омыванию экстрагентом каждой частички сырья. При слишком плотной укладке – экстрагент не будет проходить через весь слой сырья и извлекать БАВ. При слишком рыхлой укладке между частицами сырья будет большое количество экстрагента и потому извлечения не будут насыщенными, т.е. не будет использована полностью экстрагирующая способность экстрагента.

Способ подачи экстрагента существенно влияет на полноту истощения БАВ. Так, при заливе слоя сырья экстрагентом извлечение заканчивается при достижении равновесной концентрации, при этом в сырье еще будет находиться определенное количество БАВ. Если этот же объем экстрагента разделить на порции (как при дробной мацерации), то степень истощения БАВ из сырья будет выше, т.к. каждый раз заливают порцию свежего экстрагента и будет возникать разность концентраций БАВ в экстрагенте и сырье. Еще большего истощения сырья можно добиться, подавая на сырье свежие порции экстрагента, который процеживается через сырье. При этом нижняя подача экстрагента позволяет добиться большего истощения сырья, т.к. в этом случае не будет воздушных зон, экстрагент будет равномерно омыwać каждую частичку сырья по всему сечению аппарата, устраняя при этом поперечную неравномерность, имеющую место при верхней подаче.

Воздействие вибраций, пульсаций, измельчения и деформации сырья в среде экстрагента. Использование методов экстрагирования, в которых имеют место вибрации, пульсации, измельчения и деформация в среде экстрагента позволяет значительно увеличить скорость и полноту экстрагирования из сырья. Объясняется это тем, что:

1) При интенсивном воздействии на твердые частицы появляются сильные турбулентные течения, гидродинамические микропотоки, способствующие переносу масс, растворению веществ. Такое явление отмечается как снаружи твердых частиц, так и внутри них. В результате достигается *интенсивное перемешивание даже внутри отдельных клеток*.

2) При интенсивном колебании частиц сырья в местах трения происходит *локальное повышение температуры*, уменьшение вязкости экстрагента, а, следовательно, увеличение коэффициента внутренней диффузии.

3) В результате увеличения турбулентности, нарушения структуры прилегающих слоев, пограничный диффузионный слой, истощается или же будет иметь *предельно малую толщину*.

4) Следствием интенсивных ультразвуковых колебаний является чередование зон сжатия и растяжения. При этом в момент растяжения в экстрагенте образуются полости разрыва жидкости (кавитационные зоны), которые захлопываются с силой в несколько сот атмосфер. Положительным качеством этого процесса является диспергирование частиц, приводящее к увеличению межфазной поверхности.

В результате появления турбулентного перемешивания как внутри, так и снаружи клеток молекулярно-кинетическое движение заменяется конвективным, что позволяет поддерживать разность концентраций в зоне соприкосновения фаз на высоком уровне.

Воздействие электроимпульсных разрядов. При экстрагировании с помощью электрических разрядов ускоряется процесс извлечения БАВ потому, что из-за искрового разряда в сырье происходит микровзрыв, разрывающий клеточные структуры материала. Процесс извлечения протекает быстрее за счет вымывания экстрактивных веществ и пульсации, увеличивающих скорость движения экстрагента. Возникающие в жидкости колебания сокращают время экстрагирования и повышают выход биологически активных веществ.

Но использование дополнительных воздействий с целью интенсификации процесса экстрагирования приводит, как правило, к разрушению клеточной стенки и загрязнению извлечения балластными веществами и органоидами клетки.

Таким образом, полнота и скорость экстрагирования зависит от многих факторов, влияние которых нужно умело регулировать. Знание теоретических основ экстракции дает возможность технологу правильно вести этот производственный процесс и тем самым обеспечить наиболее полное и в самый короткий срок извлечение БАВ.

8.2. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСТРАГЕНТАМ

Для обеспечения полноты извлечения действующих веществ и максимальной скорости экстрагирования к экстрагенту предъявляют следующие требования:

- селективность (избирательная растворимость), т.е. максимально растворять БАВ и минимально – балластные вещества;
- химическая и фармакологическая индифферентность, т.е. он не должен химически реагировать с БАВ и изменять их фармакологические свойства;
- минимальная токсичность, т.е. экстрагент должен быть фармакологически индифферентным, но если он обладает незначительной токсичностью, то его полностью удаляют из полученного извлечения;
- способность препятствовать развитию в извлечении микрофлоры;
- высокая смачивающая способность, обеспечивающая хорошее проникновение его через поры материала и стенки клеток;
- летучесть (желательно с низкой температурой кипения и легкой регенерируемостью);
- невысокая стоимость, доступность;
- безопасность применения (с минимальной пожаро- и взрывоопасностью).

Из двух равноценных экстрагентов выбирают менее пожароопасный, доступный по цене, менее токсичный и т. д. Если же экстрагент не удовлетворяет указанным требованиям, то применяют смеси, например, подкисленную воду, спирт с водой, эфир со спиртом, спирт с хлороформом и т.п.

Одним из наиболее часто применяемых экстрагентов является **вода**, которая обладает следующими преимуществами: хорошо проникает через клеточные оболочки, не пропитанные гидрофобными веществами; растворяет и извлекает многие вещества лучше других жидкостей; фармакологически индифферентна; легко получаемая необходимой химической чистоты; негорюча и невзрывоопасна; доступна по стоимости.

Однако как экстрагент имеет ряд отрицательных сторон: не растворяет и не извлекает гидрофобные вещества; не обладает антисептическими свойствами, вследствие чего в водных извлечениях могут развиваться микроорганизмы, которые способны вызвать порчу получаемого извлечения; в присутствии воды про-

исходит гидролитическое расщепление многих веществ, особенно при высокой температуре; в водной среде ферменты могут расщеплять некоторые БАВ и т.д.

Этиловый спирт (C_2H_5OH) – наиболее часто применяемый экстрагент. Бесцветная прозрачная легкоподвижная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Гигроскопичен, смешивается с водой, а также с эфиром и хлороформом в любых соотношениях. Плотность спирта-ректификата 0,808-0,812, абсолютного – 0,789 г/см³ (при 20°C). Температура кипения безводного спирта 78,39°C. Легко воспламеняется, горюч, температура вспышки 13°C.

Спирт этиловый вырабатывают из пищевых видов сырья: крахмалсодержащего (зерновые, картофель) и сахаросодержащего (свеклосахарная и тростниковая меласса, сахарная свекла) микробиологическим способом, в основе которого лежит сбраживание сырья дрожжами семейства сахаромецетов (крахмалсодержащее сырье перед сбраживанием предварительно подвергают «сахариванию», то есть гидролизуют крахмал до низших сахаров). При этом для фармацевтической промышленности 55-65% спирта получают из зерновых, 10-15% – из картофеля, 2-3% – из свеклы и 20-25% – из мелассы.

Вначале производства спирта получают так называемую «бражку», содержащую 8-10% спирта, которую затем перегоняют и получают спирт-сырец 70-75% крепости с различными примесями в виде альдегидов, кетонов, высших спиртов, кислот, эфиров, сивушных масел и др. На заключительной стадии производства спирта используют ректификационные установки, которые позволяют произвести его очистку и укрепить концентрацию спирта.

В зависимости от сырья и степени очистки различают спирт ректификационный четырех сортов: 1 сорта (96,0 об. %), высшей очистки (96,2 об. %), спирт «Экстра» (96,5 об. %) и спирт «Люкс» (96,3 об. %).

Спирт как экстрагент является хорошим растворителем многих соединений, которые не извлекаются водой, например жиры, алкалоиды, хлорофилл, гликозиды, эфирные масла, смолы и др.; обладает антисептическими свойствами (в спирто-водных растворах с концентрацией более 20% не развиваются микроорганизмы и грибы); чем выше концентрация спирта, тем меньше возможность гидролитического расщепления веществ; спирт инактивирует ферменты; достаточно летуч, поэтому спиртовые извлечения легко сгущаются и высушиваются до порошкообразных веществ, для сохранения термолабильных веществ выпаривание и сушка проводятся под вакуумом.

Но этанол труднее, чем вода, проникает через стенки клеток, отнимая воду у белков и слизистых веществ, превращая их в осадки, закупоривающие поры клеток и тем самым ухудшает диффузию (чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клеток); фармакологически неиндифферентен; он оказывает как местное, так и общее действие, что необходимо учитывать при получении извлечений; горюч и огнеопасен. Этанол также является лимитированным продуктом, отпускается фармацевтическим производствам в установленном порядке.

Таким образом, спирт имеет более широкий диапазон извлечения БАВ, чем вода, причем его извлекающая способность зависит от концентрации. При экстрагировании этанолом в концентрации не менее 70% получают вытяжки, свободные от биополимеров (белков, слизи, пектинов).

Ацетон (CH_3COCH_3). Бесцветная жидкость с характерным запахом. Относительная плотность $0,790 \text{ г/см}^3$ (при 20°C). Кипит при $56,2^\circ\text{C}$. С водой и органическими растворителями смешивается во всех соотношениях. Применяют как экстрагент для алкалоидов, смол, масел и др.

Этиловый эфир ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$). Бесцветная, легкоподвижная жидкость с чрезвычайной летучестью, температура кипения – от 34° до 36°C . Растворим в 12 частях воды, смешивается во всех соотношениях с ацетоном, спиртом, петролевым эфиром, жирными и эфирными маслами. Плотность $0,714 \text{ г/см}^3$ (при 20°C). Пары эфира имеют большой удельный вес (2,56 по отношению к воздуху), они стелются по полу, ядовиты, могут перемещаться и накапливаться на далеком расстоянии от источника испарения эфира. При соприкосновении с огнем или горячими предметами могут дать взрыв большой силы (температура вспышки эфира – 40°C). Поэтому при работе с эфиром необходимо соблюдение особых мер безопасности, что ограничивает его применение как экстрагента. Этилацетат в смеси с этанолом в соотношении (9:1) используют при жидкостной экстракции флавоноидов в производстве фламина.

Хлороформ (CHCl_3) Бесцветная, прозрачная, легколетучая жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях со спиртом, эфиром, бензином, со многими жирными и эфирными маслами. Растворим в воде (1:200), не смешивается с глицерином. Плотность $1,5 \text{ г/см}^3$, кипит при $59,5\text{--}62^\circ \text{C}$. Пары хлороформа ядовиты, но не горючи и не взрывоопасны. Является хорошим растворителем для многих лекарственных веществ: алкалоидов, гликозидов, масел и т.д.

Дихлорэтан ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$). Бесцветная прозрачная жидкость, несмешивающаяся с водой. Имеет запах, напоминающий хлороформ. Плотность 1,25-1,23. Температура кипения 83,0-84,0°C. Смешивается со спиртом и эфиром, жирами, минеральными маслами, смолами. Дихлорэтан мало огнеопасен (температура воспламенения 21,1°C). При вдыхании паров вызывает отравление. Дихлорэтан в смеси с хлороформом (при плотности 1,315) применяется для экстрагирования гликозидов.

Метиленхлорид (CH_2Cl_2). Экстрагент с высокой относительной плотностью – 1,33 и температурой кипения 40-41°C. Применяется для экстрагирования гидрофобных веществ (гликозидов, алкалоидов и др.).

Метанол, метиловый спирт (CH_3OH). В настоящее время получают путем химического синтеза. Прозрачная бесцветная жидкость со слабым запахом, напоминающим этиловый спирт. Смешивается с водой во всех соотношениях, образуя прозрачные растворы без следов помутнения и опалесценции. Плотность не более 0,793. Температура кипения 64-67°C. **Сильный яд!** Прием внутрь 10 мл вызывает атрофию зрительного нерва, дозы 15-20 мл смертельны. К работе с метиловым спиртом допускаются лишь после специального инструктажа. Хранят в опломбированной таре. Применяется при экстрагировании кумаринов. Для разделения смеси гликозидов используют смесь метанола и воды (с плотностью 0,9464).

Масла растительные. Применяют масла растительные (косточковых или семечковых растений) холодного прессования, рафинированные, хорошо отстоявшиеся; слегка желтого цвета. Чаще всего применяют персиковое, миндальное и подсолнечное масла. Жирные масла смешиваются с эфиром, хлороформом, бензином, эфирными маслами и минеральными маслами. Все масла, кроме касторового, не смешиваются со спиртом и водой. Они прогоркают, что влечет за собой повышение кислотного числа. Жирные масла, как экстрагенты, обладают избирательной способностью.

Сжиженные газы. Перспективными для экстрагирования являются предлагаемые сжиженные газы: углерода диоксид, пропан, бутан, жидкий аммиак, азот, хладоны (хлорфторпроизводные углеводородов) и др. Сжиженный углерода диоксид хорошо извлекает эфирные, жирные масла и другие гидрофобные вещества. Гидрофильные вещества хорошо экстрагируются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиак, метилен-

хлорид, метиленоксид и др.). Экстрагирование сжиженными газами проводится под давлением, при снятии которого экстрагент улетучивается, а экстрактивные вещества остаются в чистом виде.

Многочисленными исследованиями, проведенными в ГНЦЛС (г. Харьков), показано, что достаточно перспективными экстрагентами являются хладоны – сжиженные газы хлорфторпроизводных углеводородов ряда метана, этана, пропана и бутана. При нормальных условиях это газы, при избыточном давлении они представляют собой бесцветные легкоподвижные жидкости, вязкость которых значительно меньше вязкости органических растворителей. Хладоны не токсичны, химически индифферентны к извлекаемым БАВ и конструкционным материалам аппаратов, не образуют взрывоопасных смесей с воздухом, пожаробезопасны. Хладоны извлекают эфирные и жирные масла, токоферолы, стерины, каротиноиды, терпеноиды, производные кумаринов, хлорофиллы, алкалоиды и другие природные вещества.

Выход экстрагируемых веществ при обработке различными хладонами одного и того же сырья не одинаков. Наиболее селективным растворителем в отношении эфирных масел оказался хладон С318 (C_4F_8), практически не извлекающий жирных масел. Экстракты, полученные хладонами ряда метана – хладон-11 (CCl_3F), хладон-12 (CCl_2F_2) и хладон-22 (CHClF_2), содержали смесь эфирных и жирных масел, каротиноиды, терпеноиды и пр. В извлечениях, полученных с помощью хладона С318 и хладона-114 ($\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$), не содержались хлорофиллы, что отличает их от хладонов ряда метана. Было установлено, что хладоны обладают избирательной способностью в отношении природных веществ. Следовательно, подвергая лекарственное сырье последовательной обработке различными хладонами, можно получать отдельные группы БАВ. Также установлено, что хладоны не извлекают водорастворимые вещества (полисахариды, белки, фенольные соединения и др.), поэтому шрот после обработки хладонами целесообразно использовать для экстракции полярными растворителями.

В последнее время все большее значение в экстрагировании БАВ из растительного сырья приобретает сжиженный углерода диоксид (CO_2). Его вязкость в 14 раз меньше воды, в 5 раз – этилового спирта. Температура кипения лежит в пределах от $(-55,6)$ до $+31^\circ\text{C}$.

Применение CO_2 в качестве экстрагента имеет ряд преимуществ: физиологически не вызывает опасений (он находится в содержащих углекислоту на-

питках и в ряде случаев является конечным продуктом обмена веществ организма человека); стерилен и бактериостатичен; не горюч и не является взрывчатым веществом, следовательно, в технологическом цикле нет необходимости в специальных устройствах против возгорания и взрыва; безопасен для окружающей среды, он не дает сточных вод и отработанных растворителей, тем самым, исключая обычные дополнительные расходы; для производственных целей может быть получен в больших количествах, запасы его в сжиженной форме являются показателем уровня техники; в химическом отношении проявляет полную индифферентность по отношению к сырью, извлекаемым веществам, материалам аппаратуры.

Если создать условия, при которых параметры давления и температуры будут превышать параметры так называемой критической точки, то газ при этом переходит в состояние сверхкритического. Сверхкритический газ обладает характеристикой более быстрого массового передвижения по сравнению с традиционными жидкими органическими растворителями. Несмотря на незначительно более низкую плотность по сравнению с жидкостью, динамическая вязкость сжатых газов соответствует скорее значениям нормального газообразного состояния. Коэффициент диффузии сверхкритического газа более чем в десять раз выше, чем у жидкости.

Таким образом, сверхкритический газ может принципиально лучше, чем традиционный экстрагент, проникать в экстрагируемый материал, поглощать и транспортировать растворяемые вещества. Применение углекислого газа позволяет полностью и в щадящем режиме отделять его от экстракта и материала в отличие от традиционных экстрагентов, выведение которых не всегда оказывается полным. Потребление энергии для регенерации экстрагента во многих случаях меньше, чем при традиционной экстракции. А избыточное давление в системе предотвращает проникновение кислорода во время экстракции, что приводит к исключению процессов окисления. Сверхкритические газы обладают высокой экстрагирующей способностью и при соответствующих условиях достаточной селективностью; простое изменение параметров давления и температуры, как во время экстракции, так и при процессе отделения позволяет регулировать концентрацию веществ в экстракте. А возможность применения в процессе экстракции модификатора, позволяет значительно увеличить раство-

рящую способность при сохранении, а в некоторых случаях – и увеличении селективности.

В ГНЦЛС (г. Харьков) составлена сравнительная характеристика экстрагентов, характеризующая их способность экстрагировать различные БАВ.

Таблица 8.1

Сравнительная характеристика экстрагирующей способности экстрагентов

[illegible]

8.3. МЕТОДЫ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

8.3.1. Классификация методов экстрагирования

Все существующие способы экстрагирования *по характеру протекания* процесса классифицируют на: **статические и динамические**. В статических методах сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенное время. В динамических – предусматривается постоянная смена экстрагента либо сырья и экстрагента.

По периодичности процесса выделяют **периодические** – когда подача сырья (экстрагента и/или растительного материала) в экстракционные аппараты осуществляется периодически и **непрерывные** (с непрерывной подачей сырья).

По достижению состояния равновесия – **равновесные и неравновесные**.

По количеству ступеней равновесия различают **одноступенчатые и многоступенчатые** методы.

По направлению потока экстрагента и сырья – **прямоточное** (экстрагент и материал в одном потоке) и **противоточное** (активное движение навстречу друг к другу экстрагента и растительного материала) **экстрагирование**.

По законченности цикла: с **законченным и незаконченным циклом**.

По делению сырья: с **равными делением ЛРС и неравным делением**.

По скорости процесса и экстрагируемости сырья – **быстротекущие и медленнотекущие методы**.

К статическим периодическим методам относятся одноступенчатые – *мацерация*, и многоступенчатые – *ремацерация*, циркуляция с периодическим сливом (многоступенчатые прямоточные), а также – *реперколяция* с периодическим сливом по Чулкову (многоступенчатые противоточные). К динамическим периодическим способам относятся одноступенчатые – *перколяция* и многоступенчатые – *реперколяция* с законченным и незаконченным циклами, циркуляционное экстрагирование. Среди динамических методов особо выделяют непрерывные – прямоточные и противоточные.

Выбор метода экстрагирования определяется эффективностью производства и зависит от свойств экстрагента и растительного материала.

8.3.2. Мацерация и ремацерация

Метод мацерации или настаивания (от лат. *maceratio* – *вымачивание*) раньше был широко распространен. В настоящее время мацерация в этом

«классическом» варианте не отвечает требованиям интенсификации производства и используется только в редких случаях.

Мацерация проводится следующим образом. Измельченное сырье с рассчитанным количеством экстрагента загружают в мацерационную емкость и настаивают при температуре 15-20°C, периодически перемешивая. Если специально не оговорены сроки, то настаивание проводят до 7-ми суток. В настоящее время период настаивания для каждого вида сырья устанавливают изучением кинетики экстрагирования. После настаивания вытяжку сливают, остаток отжимают. Отработанное сырье (шрот) промывают небольшим количеством экстрагента, снова отжимают, и добавляют к слитой первоначально вытяжке, после чего объединенное извлечение отстаивают и доводят экстрагентом до требуемого объема.

Достоинством этого способа является простота метода и оборудования. Недостатками же служат: неполнота экстракции действующих веществ, продолжительность процесса, высокое содержание балластных веществ в извлечениях (ВМС, пектины, слизи, белки и др.), трудоемкость (двойное прессование и промывка шрота).

Данный метод малоэффективен. Сейчас изыскиваются и внедряются новые формы мацерации с максимальной динамизацией всех видов диффузии. С целью интенсификации экстрагирования материала процесс проводят с использованием ремацерации (ступенчатого настаивания), мацерации с принудительной циркуляцией экстрагента, центробежной экстракции во вращающихся мацерационных емкостях (центрифугах) и др. Значительное ускорение свободной диффузии в экстрагенте, омывающем сырье, достигается при использовании вибрации и пульсации смеси измельченного сырья и экстрагента.

Ремацерация или дробная мацерация. При этом общее количество экстрагента делят на 3-4 части и последовательно настаивают сырье с первой частью экстрагента, затем со второй, третьей и четвертой, каждый раз сливая вытяжку. Время настаивания зависит от свойств растительного материала. В процессе настаивания растительный материал набухает и поглощает от одной до трех частей экстрагента, поэтому используют незначительный избыток экстрагента и рекомендовано применение экстракторов-прессов для принудительного удаления извлечения из сырья. Такое проведение процесса экстрагирования позволяет при меньших затратах времени полнее истощить сырье, так как постоянно создается высокая разность концентраций в сырье и экстрагенте.

Мацерация с принудительной циркуляцией экстрагента. Проводится в мацерационном баке (1) (рис. 8.6) с ложным (перфорированным) дном (2) на которое укладывают фильтрующий материал (3) и ЛРС. Экстрагент с помощью насоса (4) прокачивается через сырье до достижения равновесной концентрации. При этом время настаивания сокращается в несколько раз. С принудительной циркуляцией экстрагента проводят также дробную мацерацию. В этом случае достигается более полное истощение сырья при том же расходе экстрагента.

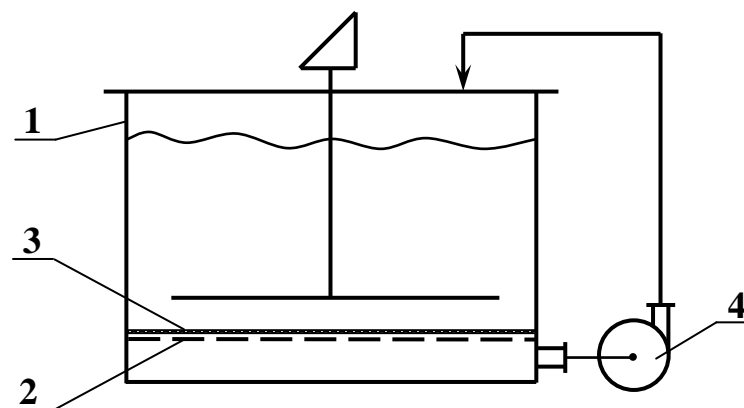


Рис. 8.6. Схема мацерационного бака с циркуляцией экстрагента

К другим видам интенсификации мацерации относятся: экстракция с одновременным *измельчением сырья в среде экстрагента* с помощью быстроходных мешалок, роторно-пульсационного аппарата (РПА); ремацерация, сопровождающаяся *прессованием сырья на гидравлических прессах или вальцах*. В последнем случае процесс повторяется до достижения равновесных концентраций. Метод позволяет сократить потери действующих веществ и экстрагента, так как в шроте остается небольшой объем вытяжки, а в готовом извлечении содержится высокое количество экстрактивных веществ.

8.3.3. Перколяция

Перколяция (от лат. percolatio – “процеживание через...”), т.е. процеживание экстрагента через растительный материал с целью извлечения растворимых в экстрагенте веществ. Процесс проводится в емкостях различной конструкции, называемых перколяторами-экстракторами. Они могут быть цилиндрической или конической формы (рис. 8.7), с паровой рубашкой или без нее, опрокидывающиеся и саморазгружающиеся, изготовленные из нержавеющей стали, алюминия, луженой меди и других материалов. В нижней части перколятора имеется ложное дно (перфорированная сетка) (1), на которое помещают

фильтрующий материал (2) (мешковина, полотно и др.) и загружают сырье. Цилиндрические перколяторы удобны в работе при выгрузке сырья, конические – обеспечивают более равномерное экстрагирование.

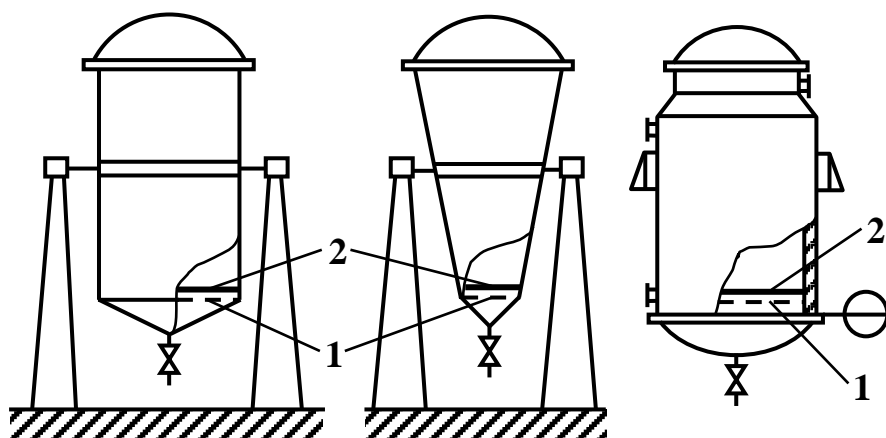


Рис. 8.7. Схема перколяторов-экстракторов

Метод перколяции включает три последовательно протекающие стадии: намачивание сырья (набухание сырья), настаивание, собственно перколяция.

Намачивание (набухание) проводится вне перколятора. Чаще для этого используют мацерационные баки или другие емкости, из которых удобно выгружать замоченное сырье. Для намачивания используют от 50 до 100% экстрагента по отношению к массе сырья. После перемешивания сырье оставляют на 4-5 часов в закрытой емкости. За это время экстрагент проникает между частичками растительного материала и внутрь клеток, сырье набухает, увеличиваясь в объеме. При этом начинается растворение веществ внутри клетки.

В производственных условиях намачивание может быть совмещено с настаиванием, но если сырье способно сильно набухать стадию намачивания обязательно проводят в отдельной емкости, так как вследствие большого увеличения объема материала в перколяторе оно может сильно спрессовываться и вообще не пропустить экстрагент.

Настаивание – вторая стадия процесса перколяции. Набухший материал загружают в перколятор на ложное дно с оптимальной плотностью, чтобы в сырье оставалось как можно меньше воздуха. Плотность укладки сырья имеет определенное значение, поскольку оптимальное уплотнение будет способствовать извлечению, но в то же время может возникать поперечная неравномер-

ность движения экстрагента, что в итоге замедлит процесс экстракции. Если сырье способно легко слеживаться, то его укладывают слоями, перекладывая специальными ситовидными прокладками. Сверху накрывают фильтрующим материалом, прижимают перфорированным диском и заливают экстрагентом так, чтобы максимально вытеснить воздух. Возможна загрузка материала в мешок из фильтрующего материала, заполняющего весь объем перколятора. В верхней части мешок завязывают и кладут груз. Сырье заливают экстрагентом до образования «зеркала», высота слоя, которого над сырьем должен быть около 30-40 мм, и проводят настаивание в течение 24 часов (для легко экстрагируемого сырья) или 48 часов (для плотного трудно экстрагируемого сырья). В это время будет достигнута равновесная концентрация. Для некоторых видов сырья время настаивания может быть сокращено.

Собственно перколяция – непрерывное прохождение экстрагента через слой сырья и сбор перколята. При этом слив перколята и одновременная подача сверху экстрагента проводится со скоростью, не превышающей $1/24$ или $1/48$ (для крупных производств) части используемого объема перколятора за 1 час. Насыщенная вытяжка вытесняется из растительного материала током свежего экстрагента и создается разность концентраций экстрагируемых веществ в сырье и экстрагенте. Скорость перколяции должна быть такой, чтобы успевала произойти диффузия оставшихся в клетках экстрагируемых веществ в вытяжку.

Этапы перколяции при получении экстрактов ничем не отличаются от перколяции в производстве настоек. Отличие состоит в сборе готовых извлечений. При приготовлении настоек перколирование заканчивают получением пяти или десяти объемов (в зависимости от свойств сырья) вытяжки по отношению к массе загруженного сырья. Для жидких экстрактов извлечения разделяют на две порции. Первую порцию в количестве 85% по отношению к массе сырья собирают в отдельную емкость. Затем продолжают перколяцию в другую емкость до полного истощения сырья. При этом получают в 5-8 раз (по отношению к массе загруженного в перколятор сырья) больше слабой вытяжки, которую называют «отпуском». Этот «отпуск» упаривают под вакуумом при температуре 50-60°C до 15% по отношению к массе сырья, загруженного в перколятор. После охлаждения этот сгущенный остаток смешивают с первой порцией извлечения и получают вытяжки в соотношении 1:1.

8.3.4. Реперколяция

Реперколяция, т.е. повторная (многократная) перколяция, позволяет максимально использовать растворяющую способность экстрагента и получить концентрированные извлечения при полном истощении сырья. Во всех случаях процесс проводят в нескольких перколяторах (от 3-х до 10-ти), которые работают во взаимосвязи, так называемой батарее перколяторов. Чем труднее экстрагируется сырье, тем большее количество перколяторов входит в батарею. В батарее слив готового продукта проводят из «головного» перколятора, в котором всегда свежее сырье, а свежий экстрагент подают в «хвостовой» перколятор, в котором самое истощенное сырье. Извлечениями из «хвостового» перколятора обрабатывают сырье в предыдущем перколяторе и так во всей батарее – последующее сырье экстрагируется извлечениями, полученными из предыдущих перколяторов. Таким образом, от 1-го до последнего перколятора в батарее осуществляется противоток сырья и экстрагента. По мере истощения сырья изменяется положение «головного» и «хвостового» перколяторов.

Существуют различные варианты реперколяции: с делением сырья на равные и неравные части, с законченным и незаконченным циклом. Некоторые из них позволяют получить концентрированные вытяжки без последующего упаривания.

Реперколяция с делением сырья на равные части с законченным циклом проводится в батарее перколяторов (рис. 8.8). Количество перколяторов в батарее зависит от свойств сырья, чем труднее экстрагируется сырье, тем большее число перколяторов входит в батарею.

Сырье, разделенное на равные части, загружают в перколяторы. В 1-ом перколяторе сырье замачивают для набухания, которое проходит в течение 2-6 часов, после чего в перколятор подают экстрагент до «зеркала» и настаивают в течение 24 ч. Затем перколируют в отдельную емкость, получая 80% готового продукта (ГП 1-80%) по отношению к массе сырья в этом перколяторе. Перколирование продолжают до полного истощения сырья в другую емкость – получают «отпуск 1». Этим «отпуском 1» проводят намачивание, настаивание и перколирование сырья во II-м перколяторе, из которого получают готовый продукт (ГП 2-100%) в количестве равном 100% от массы сырья в перколяторе и «отпуск 2». Отпуском 2 проводят намачивание, настаивание и перколирование сы-

рья в III-м перколяторе из которого получают (ГП 3-100%) готовый продукт 3 в количестве равном 100% от массы сырья в перколяторе и «отпуск 3».

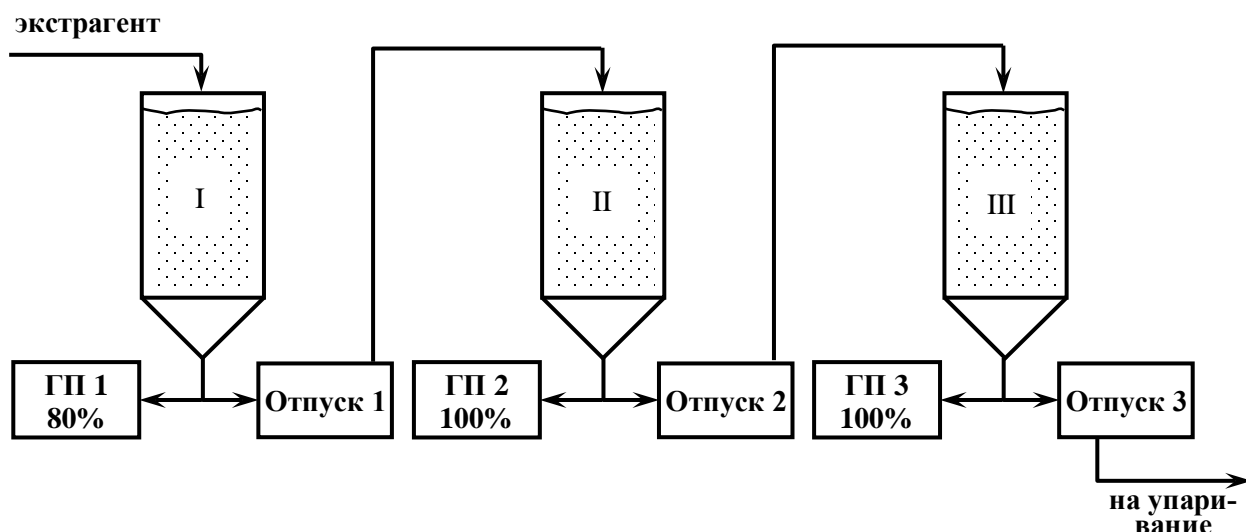


Рис. 8.8. Схема реперколяции с делением сырья на равные части с законченным циклом:

ГП 1 – первая порция готового продукта, 80%; ГП 2 – вторая порция готового продукта, 100%; ГП 3 – третья порция готового продукта, 100%; 1,2,3 отпуски – соответственно из I-го, II-го и III-го перколяторов

Так ведут процесс в каждом последующем перколяторе, если их больше 3-х. Отпуск последнего перколятора упаривают (концентрируют) до недостающих 20% готового продукта. При этом получают на 300 кг сырья жидкого экстракта: $80+100+100+20=300$ л (кг), т.е. соотношение 1:1.

Реперколяция с делением сырья на равные части с законченным циклом по ЦАНИИ. Данный метод является быстротекущим и был предложен для легко экстрагируемого ЛРС. Число перколяторов подбирают таким образом, чтобы объем получаемой вытяжки из последнего перколятора был равен всей массе экстрагируемого материала, т.е. 1:1, без получения отпусков и их упаривания.

Сырье в сухом виде загружают в равных количествах в три перколятора. Свежий экстрагент подают только в первый перколятор, в три приема. Вначале заливают сырье в первом перколяторе «до зеркала» и настаивают в течение 2 часов. По истечении этого срока вытяжку из первого перколятора переносят во второй перколятор, а в первый перколятор вновь подают свежий экстрагент «до зеркала». Сырье в обоих перколяторах настаивают 2 ч. после чего вытяжку из второго перколятора переносят на сырье в третий перколятор, во второй – переносят вытяжку из первого перколятора, а в первый снова (в третий раз) по-

дают свежий экстрагент. Загруженные перколяторы оставляют для настаивания на 24 часа. На следующий день из третьего перколятора сливают всю вытяжку, являющуюся готовым продуктом. Из второго перколятора всю вытяжку переносят в третий перколятор. Из первого перколятора вытяжку сливают, сырье выгружают и отжимают. Объединенную вытяжку из первого перколятора используют для настаивания сырья во втором перколяторе. Оба перколятора оставляют на 2 ч. Затем из третьего перколятора сливают вторую порцию готового продукта. Из второго перколятора полностью сливают вытяжку, сырье выгружают и отжимают. Объединенную вытяжку из второго перколятора передают в третий перколятор, который настаивают в течение 2 ч. По истечении этого времени получают третью порцию готового продукта, к которому присоединяют отжим из последнего перколятора.

Такой метод экстрагирования не позволяет эффективно проводить экстрагирование даже при первом настаивании, так как при 2-х часовом настаивании сухого сырья не достигается равновесия, а, следовательно, не используется полностью извлекающая способность экстрагента и вытяжки получаются недостаточно насыщенными. В последнем, 3-м перколяторе получают шрот, содержащее достаточно много БАВ, так как обработка сырья ведется довольно насыщенными извлечениями из 1-го и 2-го перколяторов. Поэтому данный вариант реперколяции используют в лабораторных условиях или на небольших производствах для получения незначительного количества готового продукта.

Реперколяция с делением сырья на равные части с незаконченным циклом (рис. 8.9). Первую порцию сырья, предназначенную для загрузки, предварительно замачивают равным или половинным объемом экстрагента по отношению к массе сырья. После набухания в течение 2-4 часов материал укладывают в первый перколятор и настаивают 24 часа с двойным по отношению к массе сырья объемом экстрагента.

По истечении указанного времени проводят перколирование до полного истощения сырья с разделением вытяжек на первую порцию в количестве 80% по отношению к массе сырья, которую считают готовым продуктом; вторую порцию – (менее концентрированные извлечения) в количестве, равном массе сырья и предназначенную для намачивания сырья для 2-го перколятора; третью порцию – второй отпуск, в двукратном количестве по отношению к массе сырья и предназначенную для настаивания сырья во 2-м перколяторе; четвертую пор-

цию – третий отпуск в количестве, примерно в 6 раз превышающем массу сырья и предназначенную для экстрагирования (перколирования) сырья во втором перколяторе.

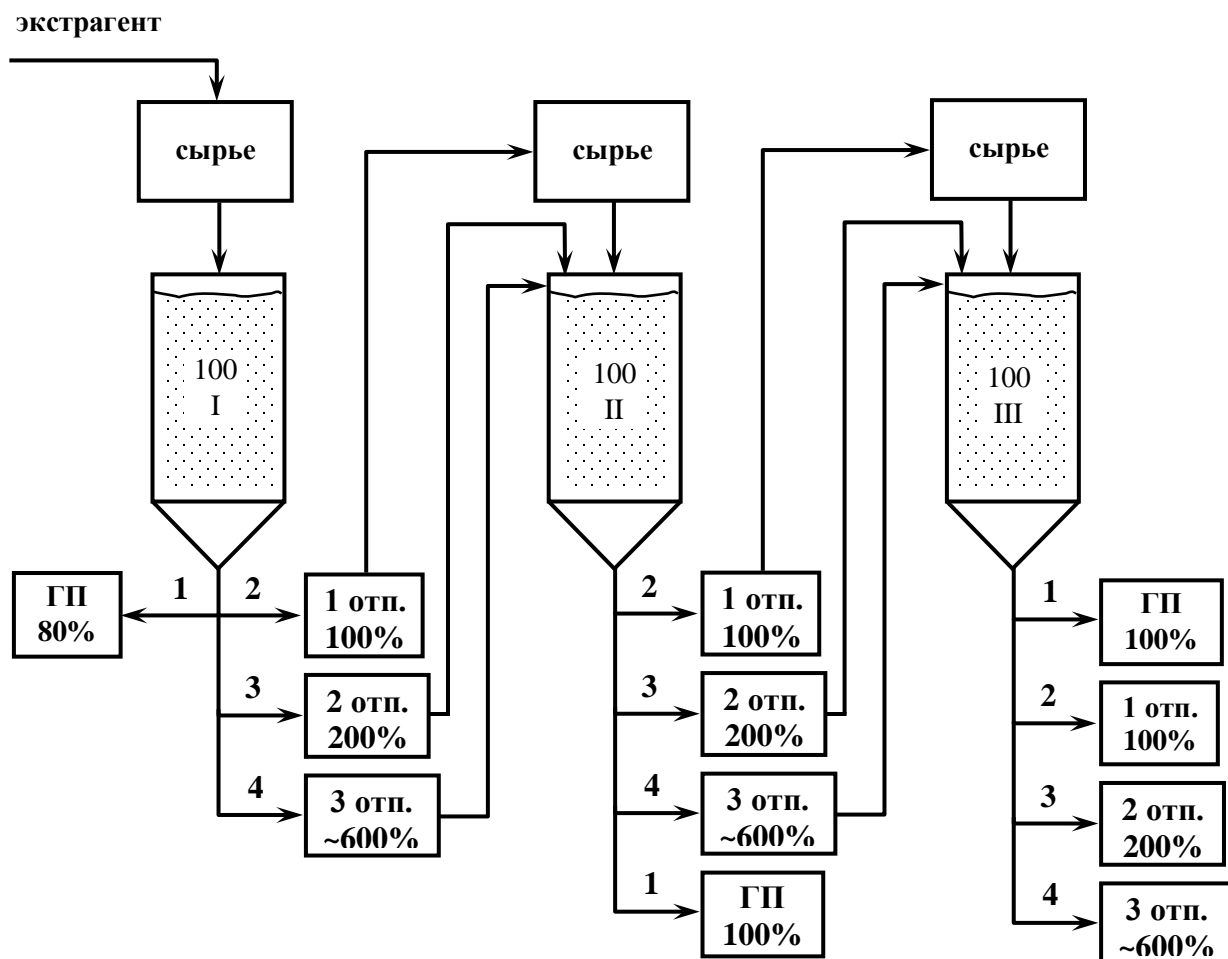


Рис. 8.9. Схема реперколяции с делением сырья на равные части с незаконченным циклом

Из 2-го перколятора получают 100% готового продукта по отношению к массе сырья в перколяторе и собирают отпуски для работы с сырьем в следующем перколяторе. Из последнего перколятора получают 100% готового продукта и отпуски, которые используют для обработки следующей партии аналогичного сырья. Все порции готового продукта, полученные из каждого перколятора, объединяют.

Реперколяция по А.И.Босину. По этому методу сырье загружают в равных количествах в каждый перколятор батареи. Сырье в 1-м перколяторе (рис. 8.10) экстрагируют чистым экстрагентом, в последующих – отпусками после извлечения сырья из предыдущих перколяторов. Готовый продукт получают

только из последнего перколятора в объеме, равном всей массе экстрагируемого материала.

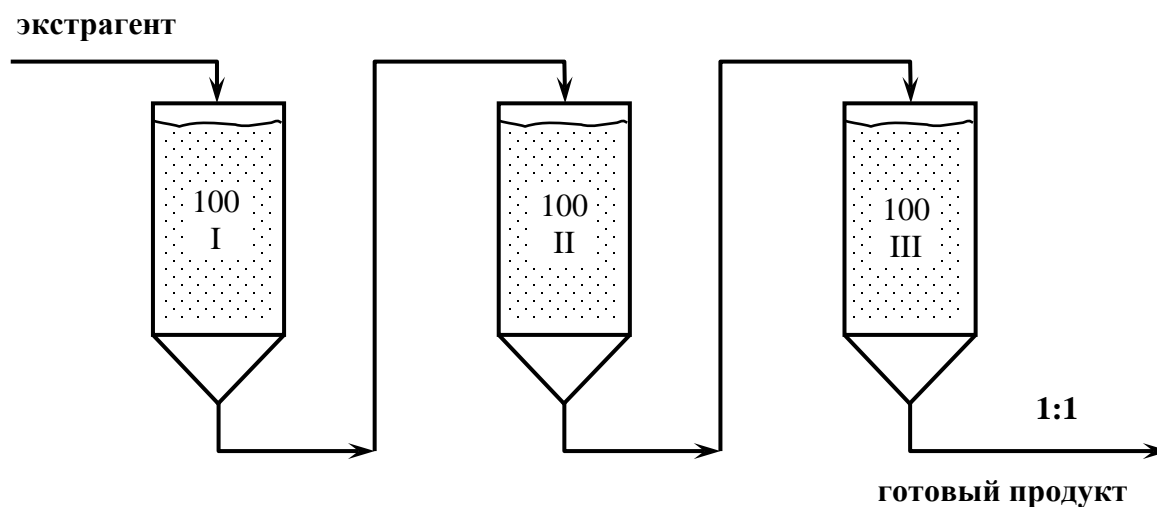


Рис. 8.10. Схема реперколяции по Босину

Метод реперколяции по Чулкову Н.А. Предложен в 1943 г и нашел применение в фармацевтических производствах, длительно работающих по этой схеме. Экстрагирование проводят в батарее из 4-х и более перколяторов. Различают два периода: в пусковой период ежедневно загружают по одному перколятору и слив готового продукта не производят. В каждый перколятор загружают равное количество сырья, которое предварительно заливают равным количеством чистого экстрагента (для 1-го перколятора) или извлечением, полученным из предыдущего перколятора (для 2-го и всех последующих перколяторов). Набухшее сырье загружают в первый (хвостовой) перколятор, заливают экстрагентом до зеркала и оставляют на сутки. На следующий день из первого перколятора сливают извлечения в два приема: первое извлечение – в объеме, равном массе сырья, загруженного в перколятор, используемое для замачивания сырья для второго перколятора и второе извлечение – в двойном объеме по отношению к массе сырья, используемое для настаивания сырья во втором перколяторе. В это время в первый перколятор подают свежий экстрагент в количестве равном сумме извлечений. На третий день из второго перколятора собирают также два извлечения: для работы с сырьем, предназначенным для загрузки в третий перколятор. Во второй перколятор подают вытяжки из первого перколятора, а в него снова подают свежий экстрагент. Далее процесс проводится аналогично. Через сутки после загрузки последнего перколятора начинается рабочий период. В это время из последнего перколятора сливают первую пор-

цию готового продукта в объеме равном массе сырья в этом перколяторе. Одновременно из первого перколятора сливают все вытяжки и подают их во второй перколятор. Сырье в первом перколяторе полностью истощено. Свежий экстрагент теперь подают во второй перколятор, который теперь становится хвостовым. Первый перколятор становится головным в батарее. Сбор готового продукта производится ежедневно из головного перколятора, которым является каждый, вновь загруженный сырьем. Потерь биологически активных веществ практически нет, так как в каждом перколяторе сырье неоднократно обрабатывается свежим экстрагентом и истощается максимально.

Реперколяция с делением сырья на неравные части (по фармакопеям США и Германии).

Согласно фармакопее США исходное сырье принимают за 100% и загружают в перколяторы в соотношении 5:3:2 (рис. 8.11). Работу начинают с наибольшей порцией сырья и обрабатывают ее чистым экстрагентом. Перколят собирают в два приема: готовый продукт 1 в количестве 20% от общего количества сырья и отпуск, который используют для набухания, настаивания и перколяции во II-м перколяторе. Из II-го перколятора получают готовый продукт 2 в количестве 30% от общего количества сырья и отпуск 2, используемый для III-го перколятора. Из III-го перколятора собирают 50% готового продукта по отношению к массе сырья. Всего получают $20+30+50=100\%$ готового продукта на 100% исходного сырья без упаривания, т.е. 1:1.

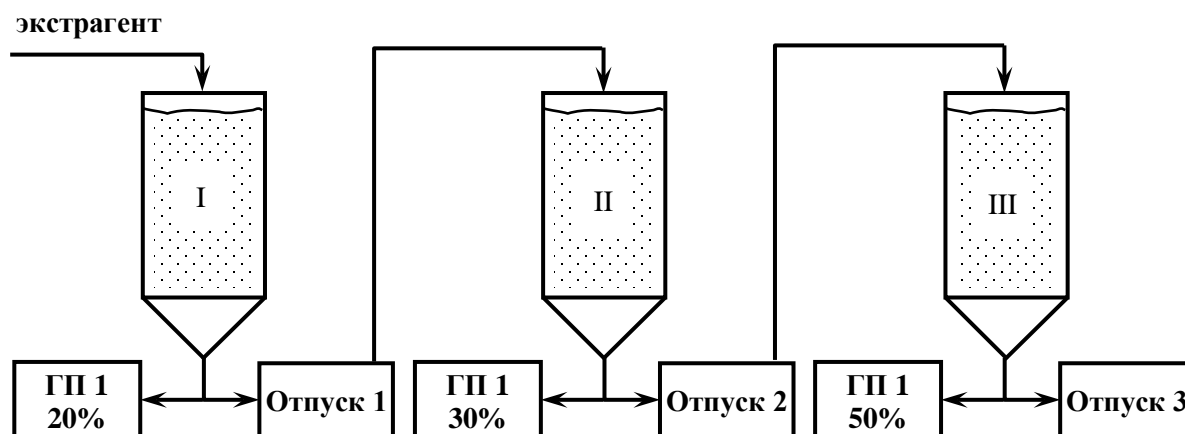


Рис. 8.11. Схема реперколяции с делением сырья на неравные части по фармакопее США:

ГП 1 – готовый продукт 1, в количестве 20% от общей массы сырья; ГП 2 – готовый продукт 2, в количестве 30% от общей массы сырья; ГП 3 – готовый продукт 3, в количестве 50% от общей массы сырья

В соответствии с фармакопеей Германии все сухое сырье загружают в три перколятора в соотношении 5:3,25:1,75 и проводят процесс аналогично описанному выше для фармакопеи США.

Реперколяция с делением сырья на неравные части по фармакопеям США и Германии могут применяться для небольших производств при получении незначительного количества продукта, т.к. в этих модификациях реперколяции сырье во II-м и в III-м перколяторах истощается не полностью. Меньше всего сырье истощается в III-м перколяторе.

Реперколяция с циркуляционным перемешиванием. Данный способ позволяет сократить время экстрагирования за счет использования циркуляционного перемешивания в каждом перколяторе в процессе настаивания с помощью центробежного насоса (1) (рис. 8.12). По мере истощения сырья в первом перколяторе хвостовым становится второй перколятор (т.е. в него будут подавать свежий экстрагент), а головным – бывший первый, из которого выгрузили истощенное сырье (шрот) и загрузили свежее.

Метод позволяет максимально истощить сырье в каждом перколяторе, сократить время экстрагирования до минимума, т.к. при циркуляции экстрагента достижение равновесной концентрации происходит быстрее.

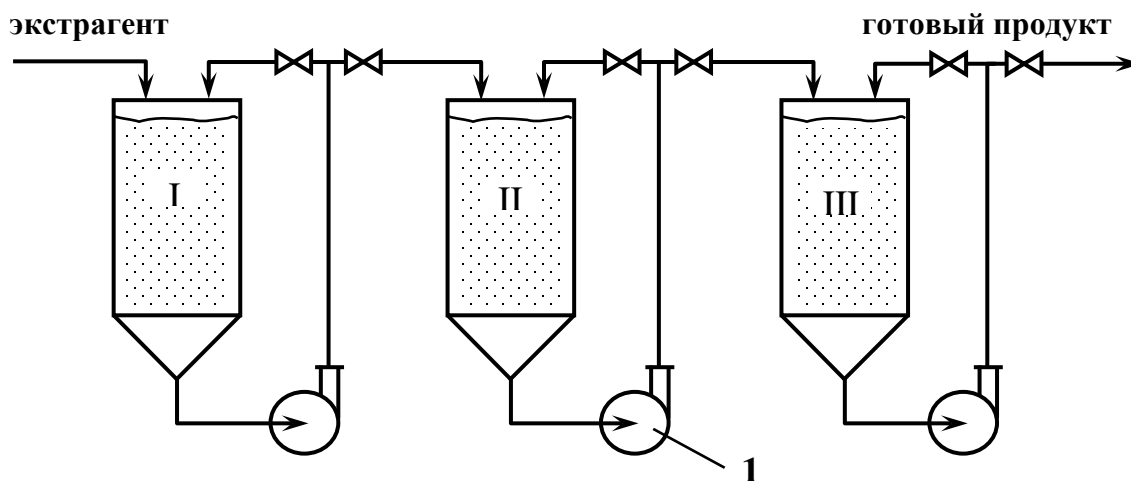


Рис. 8.12. Схема реперколяции в батарее перколяторов с циркуляционным перемешиванием

8.3.5. Противоточное экстрагирование

Суть метода противоточного экстрагирования заключается в ступенчатом продвижении чистого экстрагента от более истощенного сырья к менее истощенному. Наиболее истощенный растительный материал экстрагируют чистым

экстрагентом, а концентрированное извлечение собирается из экстрактора с только что загруженным сырьем. Противоточный принцип подачи сырья и экстрагента, непрерывное перемещение не только жидкой, но и твердой фазы способствует достижению высокой разности концентраций, конвективной диффузии экстрагируемых веществ в слое экстрагента и созданию эффективной поверхности экстракции, а это в значительной мере интенсифицирует процесс.

Такой вариант экстрагирования проводится различными способами: *в батареях экстракторов*, когда сырье находится в неподвижном состоянии, а движется только экстрагент; *в экстракторах непрерывного действия*, где сырье и экстрагент движутся навстречу друг другу. Метод противоточной непрерывной экстракции используется для крупномасштабного производства, связанного с переработкой больших объемов ЛРС.

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, т.к. в сырье концентрация еще выше. Истощенное сырье экстрагируется свежим экстрагентом, который еще полнее извлекает оставшиеся экстрактивные вещества. С точки зрения теории экстрагирования этот способ наиболее эффективен, т.к. 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 экстракторов.

Экстрагирование проводится в экстракторах различной конструкции: шнековом горизонтальном, шнековом вертикальном, дисковом, пружинно-лопастном и др.

Шнековый горизонтальный (рис. 8.13) экстрактор имеет загрузочный бункер (1), в который подается измельченный растительный материал. Далее материал движется с помощью шнека (2), выполненного из листового перфори-

рованного кислотостойкого материала, к противоположному концу корпуса, где с помощью наклонного шнека (3) освобождается от экстрагента и выгружается.

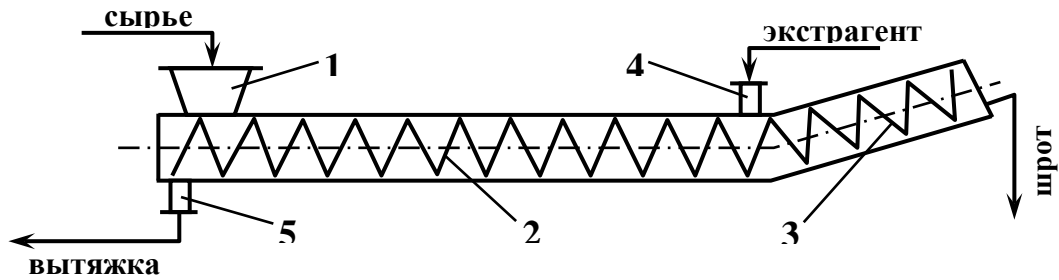
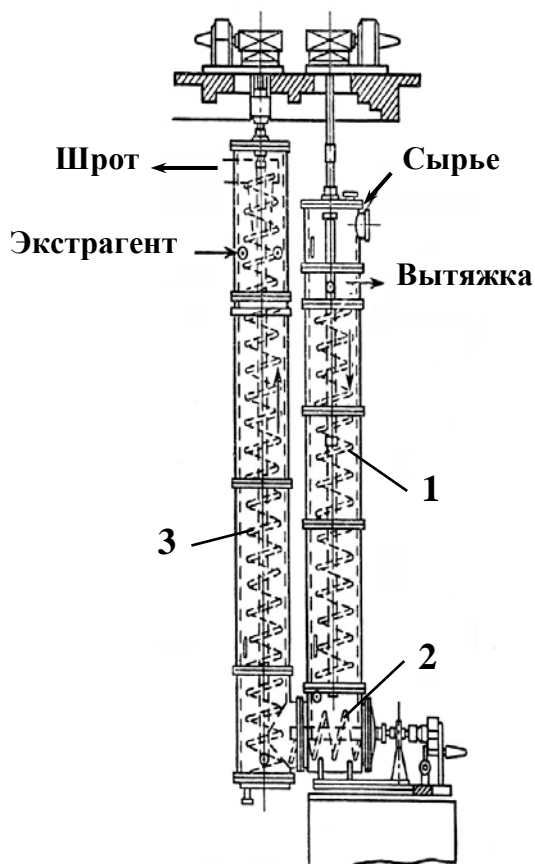


Рис. 8.13. Схема шнекового горизонтального экстрактора

Навстречу сырью через патрубок (4) подается экстрагент, который движется через отверстия перфорации и зазоры корпуса шнека к патрубку (5). Степень истощения сырья регулируется скоростью подачи экстрагента и сырья, длиной корпуса экстрактора.

Шнековый вертикальный экстрактор (рис. 8.14). Состоит из трех основных частей: загрузочной колонны (1), поперечного соединяющего шнека (2)



и экстракционной колонны (3). Загрузочная колонна, в которой также протекает процесс экстрагирования, представляет собой вертикальный цилиндр с вращающимся внутри него шнековым валом. Перья шнека имеют отверстия. Горизонтальный вал служит для передачи твердого материала (сырья) в экстракционную колонну, которая имеет вид вертикального цилиндра, внутри которого вращается шнековый вал. Экстрагируемое сырье постоянно загружается через люк и движением шнека регулируется его подача вниз. Горизонтальным шнеком материал подается в экстракционную колонну, в которой материал, в которой он поднимается вверх шнековым валом.

Рис. 8.14. Схема шнекового вертикального экстрактора

В верхней части шрот отжимается от излишков экстрагента и, лишенный экстрактивных веществ, выводится из экстрактора. В верхнюю часть экстракционной колонны непрерывно подается экстрагент, который движется навстречу материалу. При этом экстрагент постоянно насыщается экстрактивными веществами и в виде концентрированной вытяжки непрерывно вытекает из верхней части загрузочной колонны.

Дисковый экстрактор (рис. 8.15) состоит из двух труб (1), расположенных под углом и соединенных внизу камерой (2). Трубы снабжены паровыми рубашками (3). Верхние концы труб входят в корыто (4) с установленными в нем двумя вращающимися звездочками (5), через которые проходит трос (6). На трос насажены дырчатые (перфорированные) диски (7). Трос с дисками проходит через наклонные трубы и нижнюю камеру со звездочкой (5). Звездочки приводятся в движение электродвигателем. Перед началом работы экстрактор через патрубок (9) заполняется экстрагентом, трос с дисками приводится в движение и одновременно из бункера (10) на диски движущегося троса подается сырье. Сырье опускается от места загрузки вниз, проходит через нижнюю камеру, поднимается по второй трубе вверх, выгружается в корыто (4) и далее в сборник (11). Одновременно через патрубок (9) с определенной скоростью подают экстрагент. Насыщенное извлечение вытекает из экстрактора через патрубок (12), снабженный фильтрующей сеткой, и собирается в сборнике (13).

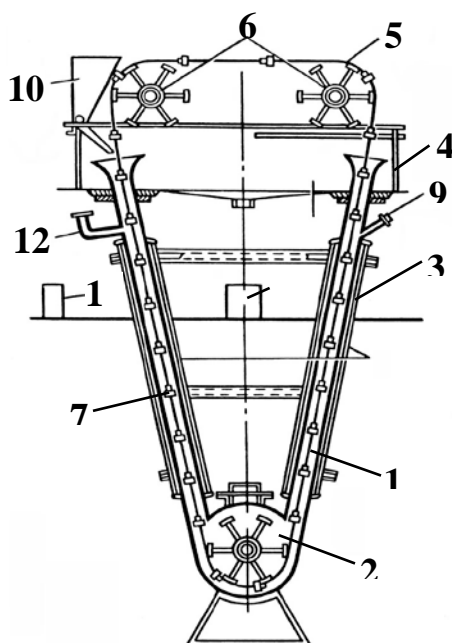


Рис. 8.15. Схема дискового экстрактора

Пружинно-лопастной экстрактор (рис. 8.16) состоит из корпуса (1) разделенного на секции. В каждой секции имеется вал (2) с барабаном (3), на котором закреплены два ряда пружинных лопастей (4). Каждый вал приводится в движение. В днище аппарата находится камера подогрева (5). Извлечения собираются в камере (6) и выводятся через штуцер (7). Измельченный, подготовленный материал из бункера (8) с помощью питателя (9) поступает в первую секцию экстрактора, где находится экстрагент. Здесь сырье при помощи пружинных лопастей погружается в экстрагент и передается дальше, прижимаясь к стенке секции, где происходит частичное отделение экстрагента. При выходе лопастей из секции они выпрямляются и перебрасывают влажное сырье в соседнюю секцию. Так сырье переходит во 2-ю, 3-ю и все последующие секции до транспортера (10). Экстрагент из патрубка (11) поступает на истощенный материал, движущийся по транспортеру, после чего поступает в последнюю секцию, движется противотоком к сырью и собирается в камере (6). Испытания экстрактора на различном растительном сырье (корень солодки, валерианы, горичцвет, полынь) показали, что истощение сырья в нем заканчивается за 75-120 мин и может быть проведено в широком диапазоне температур.

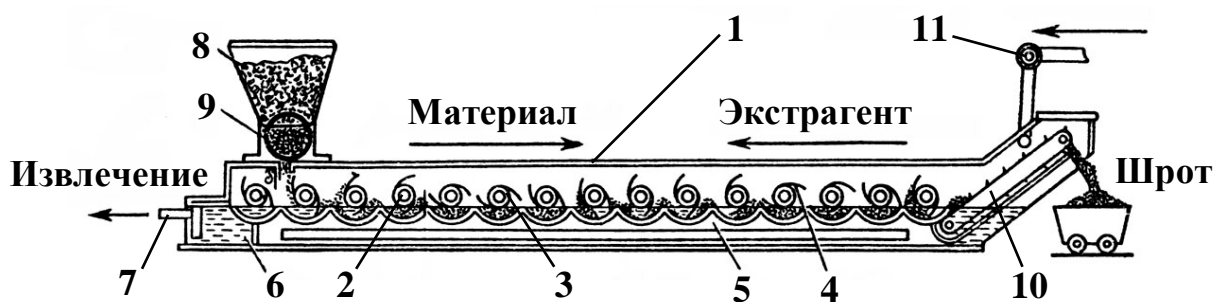


Рис. 8.16. Схема пружинно-лопастного экстрактора

К достоинствам экстрактора следует отнести то, что на сырье осуществляется механическое воздействие, существенно увеличивающее выход экстрактивных веществ. К недостаткам следует отнести многочисленные вращающиеся валы аппарата, создающие неудобство в обслуживании и повышающие расход электроэнергии.

8.3.6. Циркуляционное экстрагирование

Метод основан на многократном экстрагировании ЛРС одной и той же порцией легколетучего экстрагента. Экстракционная установка работает в замкнутом цикле непрерывно и автоматически по принципу аппарата Сокслета

(рис. 8.17). Она состоит из соединенных между собой перегонного куба (1), экстрактора (2), холодильника-конденсатора (3), сборника конденсата (4).

В качестве экстрагента используют летучие органические растворители, имеющие низкую температуру кипения – этиловый эфир (34,5 °С), хлороформ (61,3 °С), метилхлорид (40,0 °С) или их смеси. Этиловый спирт (даже 96%) для этих целей не пригоден, т.к. 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), заливают экстрагентом немного ниже петли сифонной трубки (5) и настаивают в течение определенного времени. Одновременно в выпарной аппарат (1) заливают небольшое количество экстрагента. По окончании настаивания из сборника (4) спускают в экстрактор столько экстрагента, чтобы вытяжка достигла верхнего уровня петли сифона и начала переливаться в выпарной аппарат, который начинают обогревать. Образующиеся пары экстрагента поднимаются в конденсатор (3), которым служит змеевиковый теплообменник, а из него в сборник. Далее экстрагент поступает на сырье. При постепенном заполнении экстрактора, когда уровень экстрагента достигнет определенной величины, произойдет слив вытяжки через сифон. Насыщенная вытяжка вновь поступает в выпарной аппарат.

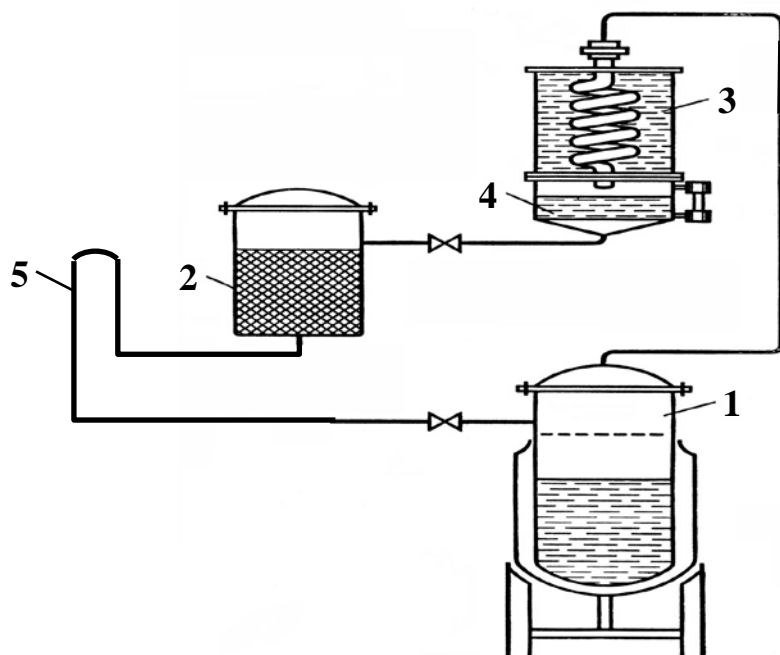


Рис. 8.17. Схема циркуляционного аппарата типа Сокслета

Циркуляция экстрагента проводится многократно до полного истощения сырья. Полученную вытяжку концентрируют отгонкой экстрагента в приемник. В выпарном аппарате остается концентрированное извлечение экстрактивных веществ. Методом циркуляционного экстрагирования получают значительное количество густых экстрактов.

Данный метод характеризуется получением высокого выхода БАВ и максимального истощения сырья, использованием небольшого количества экстрагента, созданием высокой разности концентраций на границе раздела фаз (поскольку на сырье каждый раз поступает чистый экстрагент) и сокращением общей длительности экстрагирования. К недостаткам метода следует отнести длительное температурное воздействие на экстрактивные вещества и значительный расход теплоносителя.

8.3.7. Интенсивные методы экстракции

По мере развития производства экстракционных препаратов изыскиваются и внедряются новые способы обработки растительного сырья с максимальной динамизацией всех видов диффузии. Для повышения эффективности извлечения БАВ, экстрагирование проводят в турбулентном потоке экстрагента, при вибрации, пульсации жидкости через слой сырья, с применением ультразвука, электрической обработкой материала и т.д.

Вихревая экстракция или турбоэкстракция основана на вихревом, очень интенсивном перемешивании сырья и экстрагента быстроходными многолопастными пропеллерными или турбинными мешалками, которые вращаются со скоростью 8000-13000 об/мин. Движение жидкости происходит по спиралеобразным траекториям и имеет форму тора (рис. 8.18А). Каждая частица жидкости, движущаяся внутри вихря, кроме этого, совершает еще и колебательное движение (рис. 8.18Б). В процессе экстрагирования в таких условиях изменяется способ обтекания частиц сырья экстрагентом, толщина ламинарного слоя становится минимальной, конвективная диффузия протекает мгновенно. Высокая скорость перемешивания создает условия неравномерного давления на поток смеси, при этом в системе возникает эффект кавитации и пульсации, что сказывается на скорости внутренней диффузии. Время экстракции сокращается до 10 мин. При интенсивном перемешивании происходит измельчение сырья, поэтому к процессу экстрагирования добавляется процесс вымывания экстрактивных веществ

из разрушенных клеток. Извлечение получают насыщенным, но в нем содержится много мелких частиц растительного материала, что значительно осложняет дальнейшую очистку. К другим недостаткам данного способа можно отнести повышение температуры при работе мешалок, что может влиять на сохранность БАВ и приводить к потере экстрагента.

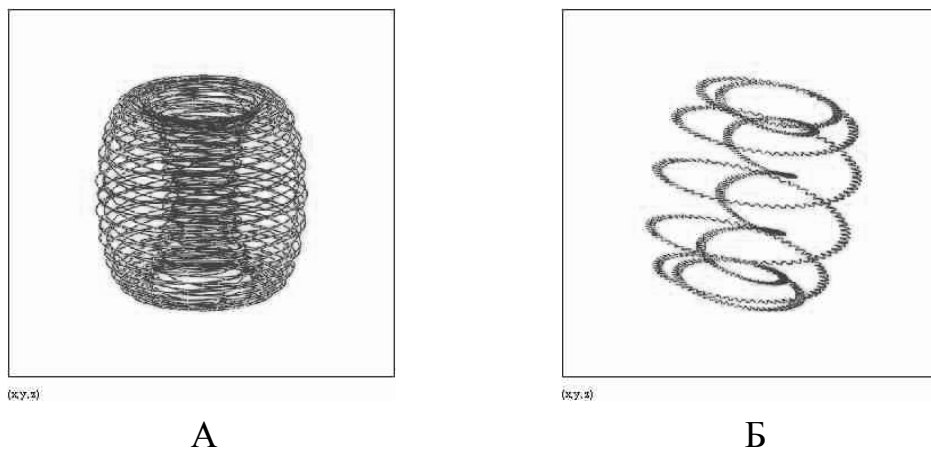


Рис. 8.18. Схема движения жидкости при вихревой экстракции

Экстрагирование сырья с помощью роторно-пульсационного аппарата (РПА). Этот способ основан на многократной циркуляции сырья и экстрагента, подаваемых в экстрактор с помощью РПА. В этих аппаратах имеются два коаксиально расположенных ротора-цилиндра с отверстиями. При работе РПА происходит механическое измельчение частиц, возникает интенсивная турбулизация и пульсация обрабатываемой смеси. Сырье загружают в экстрактор и заливают экстрагентом, РПА устанавливают ниже днища экстрактора. Жидкая фаза поступает в РПА через штуцеры, а сырье – с помощью шнека. Из РПА смесь твердого материала и экстрагента поднимается вверх и через штуцер поступает в экстрактор с мешалкой. Процесс повторяется до получения концентрированного извлечения (до равновесной концентрации). При этом происходит одновременно экстрагирование и измельчение. В качестве экстрагентов используют дихлорэтан, метилхлорид, минеральные и растительные масла. Применение РПА эффективно при получении масла облепихи, настоек календулы и валерианы, танина из листьев скумпии, каротиноидов и оксиметилентетраминов из плодов шиповника, оксиантрахинонов из коры крушины ломкой и др.

Во всех случаях повышается производительность и увеличивается выход экстрактивных веществ. Для полного извлечения БАВ из сырья используют установки, состоящие из трех ступеней, каждая из которых имеет экстрактор с

мешалкой, РПА и центрифуги. При этом сырье движется последовательно от первой ступени ко 2-й и к 3-й, а экстрагент противотоком к сырью от 3-й ступени ко 2-й и к 1-й. Отработанный шрот удаляется из центрифуги третьей ступени. Насыщенное извлечение получают на первой ступени после экстрактора, РПА и разделения в центрифуге.

В такой установке время экстрагирования сокращается в 1,5-2 раза, повышается выход БАВ. Недостатки метода – разогрев системы и возможное улетучивание экстрагента, интенсивное измельчение сырья и образование мутных вытяжек.

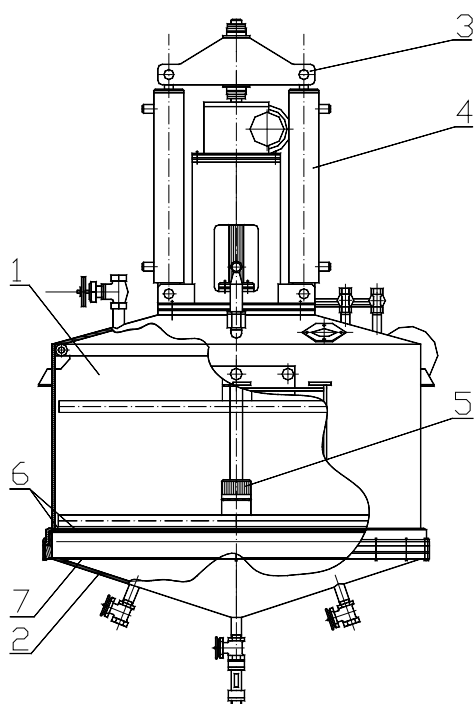


Рис. 8.19. Схема фильтрационного экстрактора:

1 – корпус; 2 – днище; 3 – траверса; 4 – гидроцилиндр; 5 – нож-манипулятор; 6 – сетка; 7 – фильтровальное полотно

Для интенсификации экстрагирования лабораторией технологии фитохимических производств ГНЦЛС (г. Харьков) разработан способ **фильтрационной экстракции**, который позволяет работать с тонкоизмельченным растительным сырьем. Способ основан на процессах растворения и смыва веществ с высокоразвитой поверхности растительного материала в динамических неравновесных условиях. Это позволяет значительно сократить время экстракции, повысить выход БАВ до 90% и получать высококонцентрированные извлечения. Предлагаемый способ и разработанная на его основе технология позволяют заменить батарею перколяторов на один фильтрационный экстрактор (рис. 8.19), механизировать и автоматизировать процессы загрузки и выгрузки растительного материала

и регенерации экстрагента.

Среди множества факторов интенсификации экстракции ведущими являются скоростные изменения температуры и давления. Изменения этих параметров достигаются с помощью различных физических и электрофизических приемов импульсного магнитного поля (давление 1×10^9 Па), термического и механического действия лазерного луча на экстрагент с сырьем ($2-3 \times 10^{22}$ Па), акустического воздействия и импульсного электроразряда (до 10^9 Па). Пре-

имущество электрогидравлического эффекта по сравнению с любым из вышеперечисленных методов заключается в большой надежности, воспроизводимости процесса и возможности его автоматизации.

В последние десятилетия для ускорения массопереноса в экстракционных процессах все большее применение находят колебания. Одной из главных причин является то, что при колебании создаются микроструктуры в течениях, которые воздействуют на процесс гораздо больше, чем крупные вихревые движения.

Гидродинамическая кавитация позволяет интенсифицировать процесс массопередачи за счет разрушающего действия кумулятивных микропотоков растворителя путем высокоскоростного проникновения их в частицы твердой или жидкой фаз. При этом измельченное сырье укладывают в экстракционный аппарат в пакетах из фильтрующего материала, а рециркуляцию экстрагента ведут насосом через кавитационные генераторы (гидродинамический, ультразвуковой, импульсно-вихревой, электромагнитный).

Ультразвуковая (акустическая) экстракция. Для интенсификации процесса экстрагирования эффективно применение ультразвуковых колебаний. При этом ускоряется экстрагирование и достигается полнота извлечения действующих веществ. Источник ультразвука (УЗ) помещают в обрабатываемую среду или крепят к корпусу мацерационного бака в месте, заполненном экстрагентом и сырьем. Наибольший эффект от воздействия ультразвука проявляется тогда, когда клетка экстрагируемого материала хорошо пропитана проводящим ультразвук экстрагентом. Возникающие ультразвуковые волны создают закономерное давление, кавитацию и «звуковой ветер». В результате ускоряется пропитка материала и растворение содержимого клетки, увеличивается скорость обтекания частиц сырья, в пограничном диффузионном слое экстрагента возникают турбулентные и вихревые потоки. Молекулярная диффузия внутри клеток материала и в диффузионном слое сменяется на конвективную, что приводит к интенсификации массообмена. Возникновение кавитации вызывает разрушение клеток. При этом экстрагирование ускоряется за счет вымывания экстрактивных веществ из разрушенных клеток и тканей.

Для получения УЗ-волн наиболее часто применяют магнитострикционные и пьезоэлектрические излучатели. Действие первых основано на явлении магнитострикции (колебания ферромагнитных материалов в переменном магнитном поле), их используют для получения ультразвука относительно малой

частоты (20 000-100 000 Гц) и большой интенсивности. Действие пьезоэлектрических генераторов базируется на эффекте, основанном на изменении (колебании) размеров некоторых кристаллов (кварца и др.) в переменном электрическом поле. Излучатели такого типа используют для получения УЗ-колебаний высокой частоты (100 000-500 000 Гц и более).

Эффективность использования ультразвука зависит от параметров процесса: интенсивности и продолжительности ультразвукового облучения; выбора экстрагента (предпочтительны спиртоводные смеси с высокой концентрацией этанола, который ингибирует окислительно-восстановительные процессы, имеющие место в ультразвуковом поле); соотношения сырья и экстрагента (концентрация твердой фазы – не более 10%, т.е. 1:10); температуры экстрагента (наиболее оптимальная температура при озвучивании не выше 30-60°C во избежание образования пузырьков воздуха, гасящих ультразвуковые волны); время извлечения (экстрагирование сырья рекомендуется проводить в течение не более 40 мин, т.к. увеличение продолжительности почти не повышает выход действующих веществ, но заметно влияет на их стабильность). Оптимальной частотой экстрагирования является 21-22 КГц, повышение интенсивности ведет к уменьшению выхода БАВ. Рекомендуемая интенсивность облучения – не более $1,5-2,2 \cdot 10^4$ Вт/м². Таким способом вытяжку можно получить в течение нескольких минут, однако за счет разрушения клеток она будет содержать много балластных веществ и взвешенных частиц материала.

К недостаткам ультразвуковой обработки также можно отнести неблагоприятное воздействие на обслуживающий персонал. Кроме того, ультразвуковые колебания вызывают: кавитацию, ионизацию молекул, изменение свойств БАВ, понижая или усиливая их терапевтическую активность. Поэтому применение его требует обстоятельного исследования в каждом конкретном случае.

Экстрагирование с применением импульсного магнитного поля. Данный способ основан на воздействии магнитного импульса на растительное сырье. В магнитоимпульсном экстракторе под действием и с частотой изменения электромагнитного поля колеблется подвижная электропроводная мембрана, передающая импульсное движение экстрагенту. В результате ее колебательного движения образуется плоский импульс знакопеременного давления, который и способствует экстракции – в экстрагенте возникает кавитация.

Достоинства метода – возможность ведения процесса при небольшом соотношении сырье-экстрагент (1:4), отсутствие движущихся металлических частей оборудования, снижение до 10 раз микробной обсемененности обрабатываемого сырья и сокращение в 1,5-2 раза энергозатрат.

Экстрагирование электроимпульсным воздействием. Применение электроимпульсных разрядов позволяет ускорить экстрагирование из сырья с клеточной структурой. Электрические разряды создают условия для очень быстрого течения внутриклеточной диффузии, при этом молекулярный перенос веществ заменяется на конвективный. Для этого применяется импульсный электроплазмоллизатор (рис. 8.20).

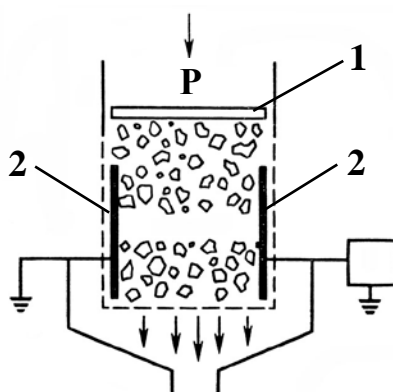


Рис. 8.20. Схема импульсного электроплазмоллизатора

Внутри экстрактора с обрабатываемым сырьем (1) помещают электроды (2), к которым подают импульсивный ток высокой или ультравысокой частоты. Под воздействием высоковольтного импульсного разряда в экстрагируемой смеси возникают ударные волны, создающие сверхвысокое импульсное давление и мощные кавитационные процессы.

В результате чего происходит интенсивное перемешивание обрабатываемой смеси (со скоростью сотен метров в секунду), истончается или полностью исчезает диффузионный пограничный слой и увеличивается конвективная диффузия. Возникновение ударных волн способствует проникновению экстрагента внутрь клетки, что ускоряет внутриклеточную диффузию. Из-за искрового разряда в жидкости образуются плазменные каверны, которые, расширяясь, достигают максимального объема и захлопываются. При этом за короткий промежуток времени в малом пространстве выделяется большое количество энергии и происходит микровзрыв, частично разрушающий клеточные структуры растительного материала. Из разрушенных клеток происходит вымывание БАВ.

Кроме того, образующиеся полости постоянно пульсируют, вызывая увеличение скорости движения экстрагента около частиц сырья, и увеличивают скорость экстрагирования за счет возрастания коэффициента конвективной диффузии. Этот метод позволяет создавать мощные гидравлические удары с заданной частотой (от долей Гц до нескольких десятков кГц), продолжительность каждого удара – несколько сотых долей секунды (50-100 мкс), а КПД преобразования электроэнергии в этих установках более 90%.

В процессе импульсной обработки экстрагируемого материала с помощью высоковольтных разрядов электрическая энергия преобразуется в энергию колебательного движения жидкости, что сокращает время экстрагирования, повышает выход БАВ и эффективность экстрагирования в единицу времени. Этот метод достаточно перспективен, хотя и не лишен таких недостатков: возможность механокрекинга молекул; большая шумность за счет гидравлических ударов при пробое; себестоимость продукта выше, чем в случае методов мацерации или перколяции.

Экстрагирование с использованием электроплазмолиза и электродиализа. *Электроплазмолиз* – обработка сырья электрическим током низкой и высокой частоты, в результате которой происходит плазмолиз протоплазмы. Сущность метода заключается в разрушающем воздействии тока на белково-липидные мембраны тканей с сохранением целостности клеточных оболочек. Электроплазмолиз дает наибольший эффект при получении препаратов из свежего растительного и животного сырья. При этом получаемые вытяжки обогащены действующими веществами и содержат лишь небольшое количество сопутствующих веществ. Электроплазмолитатор с подвижными электродами – имеет два горизонтальных вальца-электрода, вращающихся навстречу друг другу, к которым подводится электрический ток с напряжением 220 В. Свежее сырье поступает в зазор между вальцами из бункера, сок собирается в приемник. Время обработки сырья электрическим током составляет доли секунды. Выход сока увеличивается на 20-25% по сравнению с использованием традиционных методов.

Электродиализ используют для ускорения экстрагирования из растительного и животного сырья. Движущей силой процесса в этом случае является разность концентраций экстрагируемых веществ по обе стороны полупроницаемой перегородки, роль которой в сырье с клеточной структурой выполняют оболочки

клеток. Под действием электрического тока изменяются электрические потенциалы поверхности сырья, улучшается его смачиваемость, ускоряется движение ионов БАВ в полости клеток и в капиллярах клеточных структур. В результате увеличивается коэффициент внутренней диффузии.

Экстрагирование этим методом проводят в аппарате из непроводящего электричество материала (дерево, пластика) (рис. 8.21) с коническим днищем из нержавеющей стали, над которым помещается стальная перфорированная пластинка (1), служащая катодом. На пластину, покрытую фильтрующим материалом (2) загружают предварительно намоченное сырье (3), на которое сверху опускается крышка (4) с вмонтированным графитовым анодом (5).

Электроды присоединяются к источнику постоянного тока 15А, плотность на катоде – $0,6 \text{ А/м}^2$, напряжение – $0,8 \text{ В/см}$. При непрерывном поступлении экстрагента на получение продукта затрачивается в два раза меньше времени по сравнению с другими методами экстрагирования. Выход биологически активных веществ в этом случае возрастает почти на 20%.

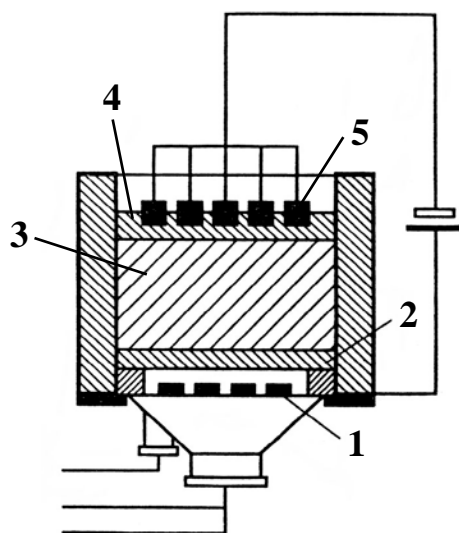


Рис. 8.21. Схема установки с использованием электролиза

Аналогично электрогидравлическому эффекту сильные гидравлические волны возникают внутри жидкости при поглощении ею светового луча квантового генератора (*лазера*). При этом отмечается разрыв клеток сырья, вызванный возникновением избыточного давления в ударной волне – порядка миллиона атмосфер. Эффект проявляется в еще более короткие промежутки времени, чем

при электрическом разряде, что обусловлено малой длительностью светового импульса, несущего заряд энергии большой мощности.

Интересным направлением для интенсификации массообмена является **псевдооживление экстракционной системы**, возникающее при снижении давления в экстракционном объекте за счет кипения экстрагента при более низких температурах. При таком кипении паровые пузыри, образуясь и двигаясь с практически равными скоростями по всему объему слоя, создают, в отличие от разного вида вибраций, одинаковые условия во всех точках слоя и в возникновении новой фазы, отличающейся по плотности от основных взаимодействующих фаз и способствующей более энергичному движению частиц и жидкости. Процесс экстрагирования проводят в аппаратах колонного типа с псевдооживленным слоем, отличающихся простотой устройства и небольшой массой. Псевдооживление системы позволяет значительно ускорить течение процесса с одновременным увеличением степени извлечения БАВ. Этот способ широко используют в сахарной промышленности и, к сожалению, редко применяют в фармацевтической.

При использовании указанных способов (гидродинамическая кавитация и псевдооживление экстракционной системы) в несколько раз сокращается время экстракции, увеличивается выход целевого продукта, в экстракторах отсутствуют механические перемешивающие устройства, а для реализации процессов можно использовать имеющееся экстракционное оборудование.

В последнее время многие промышленно развитые страны широко используют *микроволновые технологии* для ускорения и повышения полноты экстракции БАВ из растительного и животного сырья.

При механическом способе наложения на среду колебательных силовых полей ускорение диффузионного механизма массопереноса оптимально в области достаточно **низких частот колебаний** (3-50 Гц) при малых размерах частиц. При этом внешнедиффузионные процессы ускоряются вследствие увеличения скорости обтекания потоком жидкости инерционно спокойной частицы, образование знакопеременного давления, кавитации, усиления капиллярного эффекта и интенсификации внутридиффузионных процессов в тканях растений. Воздействие низкочастотных колебаний можно отнести к пульсационным способам растворения вещества, совмещенным с естественной конвекцией, прямым обтеканием, гравитационным или инерционным способами.

В промышленных условиях сырье и экстрагент, находящиеся в экстракторе, подвергают **высокочастотной** (1,5-20 МГц) обработке. В поле высоких частот электромагнитных волн при диэлектрическом нагреве увеличивается десорбция веществ, происходит снижение степени гидратации (сольватации) молекул экстрагируемых веществ, быстрее протекает коагуляция белковых соединений. При уменьшении размеров сольватированных молекул увеличивается коэффициент их свободной диффузии, вещества быстрее проходят через поры клеточных оболочек, т.е. возрастает массоперенос веществ в системе клетка-экстрагент.

Извлечения, полученные **путем воздействия СВЧ-поля**, обладают качественно новыми химическими и биологическими свойствами, которые значительно выше показателей аналогов. Данная технология позволяет получать новые виды экстрактов (масляные экстракты корня валерианы, перца стручкового, софоры японской и пр.), которые трудно получить традиционными методами. Кроме того, материально-энергетические затраты, производственные расходы и продолжительность процесса СВЧ-экстракции значительно сокращаются.

В качестве примера можно привести один из вариантов СВЧ-экстракции. Так, экстрагирование БАВ из растительного сырья осуществляется с помощью батареи перколяторов, комбинированных с устройством для микроволновой обработки растительного материала. На первом этапе в каждый перколятор помещается СВЧ-капсула, назначение которой – размещение погруженного магнетрона. Свободное пространство между СВЧ-капсулой и стенками перколятора заполняют равным количеством измельченного до определенной степени растительного сырья. Верхняя и нижняя границы растительного сырья ограничиваются металлическими перфорированными дисками, покрытых фильтрующим материалом. Затем, в заполненные перколяторы по трубопроводам подается экстрагент (спиртоводная смесь, масло растительное или минеральное, органический растворитель и др.). Экстрагент заполняет все перколяторы последовательно из расчета 2,5 объема на одну единицу массы сырья. Подача экстрагента приостанавливается после полного насыщения им сырья, которое фиксируется появлением первых капель из крана последнего перколятора. После полного увлажнения растительного сырья в 1-ю СВЧ-капсулу погружается магнетрон и затем включается для обработки микроволновым полем на экспериментально установленное время (для каждого комплекса сырье-экстрагент).

После обработки сырья СВЧ в первом перколяторе магнетрон перемещается в СВЧ-капсулу 2-го перколятора и т.д. Такой процедуре подвергаются последовательно все перколяторы. На этом подготовительный период экстрактивного процесса заканчивается и наступает рабочий период перколяции, то есть непрерывного пропускания экстрагента через слои сырья и сбора извлечений. Весь процесс перколяции осуществляется в течение суток.

Экстрагирование сырья с применением криогенных технологий. В последнее время использование криогенных технологий для получения фитопрепаратов вызывает все больший интерес. Эта технология дает возможность предотвратить разрушение БАВ на протяжении всего процесса производства за счет исключения нагрева и окисления сырья. При этом ингибируются такие биохимические процессы, как перекисное окисление липидов, денатурация и диссоциация белковых молекул, пигментация, которые необратимо меняют свойства веществ, содержащихся в сырье. Криогенная переработка свежего растительного сырья позволяет сохранить нативную структуру не только находящихся в нем витаминов, но и молекулярных комплексов, содержащих широкий спектр необходимых человеку микроэлементов.

Процесс производства начинается с быстрого замораживания сырья в криотуннелях в присутствии жидких азота или аргона, так как хладоновые компрессорные замораживатели, использующие длительный обдув сырья холодным воздухом, приводят к значительным потерям низкомолекулярных компонентов. Затем сырьё подвергается многоэтапной криогенной переработке. На первом этапе проводится его криогенное измельчение в специально сконструированных криогенных мельницах в парах жидкого азота при температурах от (-100) до $(-200)^{\circ}\text{C}$ до частиц размером 20 – 30 мкм. Кριοизмельчение резко увеличивает удельную поверхность перерабатываемых фракций и повышает эффективность последующего этапа переработки, криосублимационного фракционирования, который позволяет разделить кριοизмельчённое замороженное сырьё на две фракции: водную и сухую. Водная фракция является, по сути, низкомолекулярным соком растений. Для её получения используются специальные сублимационные установки с многокаскадным контуром. Криогенные панели основного десублиматора в этих установках охлаждаются до температуры $(-196)^{\circ}\text{C}$, что позволяет сконденсировать на них сложные эфиры, аминокислоты, витамины, микроэлементы и другие молекулярные комплексы с высо-

кой биологической активностью. Практическое применение этой фракции открывает новые направления в технологии лекарственных препаратов.

8.3.8. Экстрагирование сжиженными газами

Экстракция сжиженными газами – один из перспективных способов экстракции материала, содержащего летучие и неустойчивые вещества, такие как эфирные масла, сердечные гликозиды, фитонциды, растительные гормоны, липофильные БАВ и т.п. При использовании в качестве экстрагента сжиженных бутана, бутанпропана, азота, аммиака, диоксида углерода, хладонов (фреонов), аргона и др., имеющих температуру кипения ниже комнатной, процессов окисления, разложения, потери ценных веществ и их свойств при выпаривании не будет, т.к. эти экстрагенты улетучиваются при комнатной температуре. Количественный выход действующих веществ при извлечении сжиженными газами достигает 88-98%, что выше, чем у известных способов экстракции.

Сегодня разработаны технологии получения хладагентами таких препаратов, как масло облепихи, масло шиповника, каротолин, аромелин, сорбилин и т.д., для производства которых созданы специальные экстракционные установки.

Установка, предназначенная для экстракции природных соединений из растительного сырья с использованием в качестве экстрагента **сжиженных газов (хладонов)**, представлена на рис. 8.22. Она представляет собой замкнутую систему и состоит из следующих основных узлов: экстракторов (1); баллона (2) с используемым газом; напорных емкостей (3), оснащенных указателем уровня, манометром и предохранительным клапаном; фонарей смотровых (4) для визуального наблюдения за перемещением растворителя и экстракта; фильтра объемного (5) для очистки экстракта; испарителя (6), снабженного указателем уровня, манометром и предохранительным клапаном; конденсатора (7), снабженного указателем уровня, манометром и предохранительным клапаном; холодильного агрегата (8) для охлаждения конденсатора, трубопроводов и арматуры.

Принцип работы установки: в экстракторы (1) через загрузочный люк при помощи вакуума загружают измельченное сырье. Из системы удаляют вакуумированием воздух и заполняют газообразным хладоном из баллона (2) до создания рабочего давления.

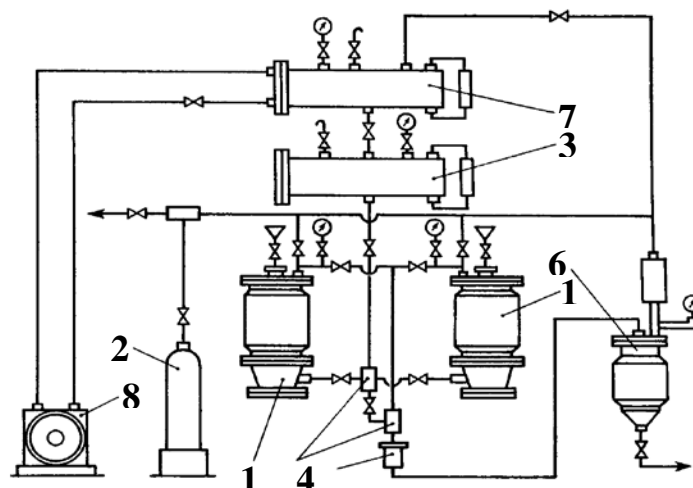


Рис. 8.22. Схема установки экстракции БАВ хладагентами

После достижения равновесия давлений в экстракторы (1) подают сжиженный хладагент из напорных емкостей (3). Растворитель проходит сквозь слой сырья, извлекает растворимые компоненты и через фильтр (5) сливается в испаритель (6). В испарителе давление намного меньше, чем в экстракторах и сборнике, поэтому экстрагент превращается в газообразное состояние и поступает в конденсатор (7), охлаждаемый холодильным агрегатом (8), где конденсируется и в виде жидкости возвращается в напорные емкости (3), а оттуда вновь подается на сырье. Таким образом, растворитель находится в замкнутом цикле и используется многократно. Извлеченный продукт остается в испарителе, откуда его периодически сливают. Процесс экстрагирования осуществляется при рабочем давлении 1,0-6,6 МПа (зависит от давления насыщенного пара экстрагента) и температуре 20-25°C.

Было отмечено, что с увеличением размера частиц сырья резко снижается выход извлекаемых веществ, поэтому измельчение растительного материала целесообразно проводить комбинированными способами до размеров частиц 0,1-0,2 мкм.

Многие экстракты, полученные с использованием сжиженных газов, отличаются более высоким содержанием БАВ, устойчивостью к микробной контаминации. Особенно это относится к сырью, содержащему полифенольные соединения, алкалоиды, гликозиды.

Технология экстрагирования с использованием сжиженных газов позволяет существенно сократить длительность процесса, уменьшить расходные нормы сырья и материалов и повысить качество получаемых фитопрепаратов.

Сегодня освоена экстракция растительного сырья жидким CO_2 (в докритических областях), при комнатной температуре (не более 28°C) и давлении 6,6-7,0 МПа в установках непрерывной экстракции (рис. 8.23).

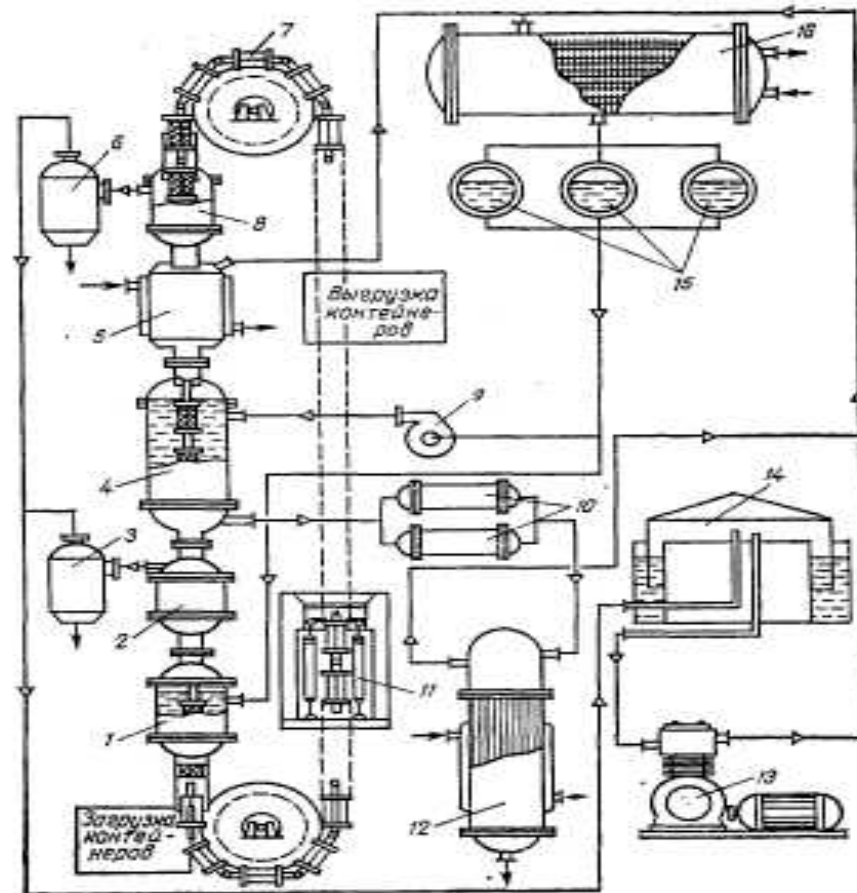


Рис.8.23. Схема установки для непрерывной экстракции сырья сжиженным CO_2

Основным элементом экстракционной установки является вертикальная колонка, состоящая из ряда последовательных соединенных камер: камера 1 – для замачивания сырья CO_2 -жидким, камера 2 пониженного давления – для взрывного разрушения сырья; экстрактор 4, испаритель 5 – для освобождения шрота от CO_2 ; камера 3 пониженного давления – для удаления из шрота остатков растворителя. Внутри колонны снизу вверх движется непрерывная цепь контейнеров с сырьем. Предварительно измельченное растительное сырье загружается в сетчатые корзины, которые устанавливают в контейнеры. Последние поступают в камеру 1, где происходит пропитка сырья жидким диоксидом углерода. Насыщенное сырье переходит в камеру 2, где поддерживается пониженное давление. В результате резкого изменения давления сжиженный газ, содержащийся в сырье, резко меняет агрегатное состояние, при этом жидкость

мгновенно вскипает, наподобие пропеллента в аэрозолях, разрывая сырье на мельчайшие частицы. Пары CO_2 отводятся через циклон 3. Измельченное таким образом сырье переходит в экстрактор, где осуществляется противоточный контакт сырья с растворителем, поступающим из сборников 15. Полученная вытяжка через фильтр 10 поступает в дистиллятор 12, из него пары поступают вновь в конденсатор 16, а экстракт периодически отбирается через нижний вентиль. Отработанное растительное сырье после экстракции перемещается в камеру 5, где осуществляется испарение из шрота остатков сжиженного CO_2 водяным паром. Оставшийся в шроте CO_2 сбрасывается через циклон 6 на сжижение в конденсатор 16, где вновь превращается в жидкость и снова подается на материал. После выхода контейнеров из колонны на опускающейся ветви цепи происходит их разгрузка.

Для экстракции растительного сырья жидким CO_2 также используют батарею перколяторов, последовательно соединенных между собой. Экстрагирование начинается с измельчения сырья, для чего оно дробится на мельнице эксцельсиор или дезинтеграторе, порошкуются до мельчайшего или мелкого порошка на вальцовой или шаровой мельнице. Сухой растительный материал загружается в экстракторы, герметизируется, создается давление газообразного CO_2 из баллонов до 6,0-7,0 МПа, затем сверху подается жидкий CO_2 в 3-6-кратном объеме от количества сырья (при закрытых нижних кранах) и настаивается при комнатной температуре от 15 минут до 1,5-3 часов в зависимости от свойств сырья и действующих веществ. Извлечение пропускается через фильтр, подается в испаритель, экстрагент упаривается при комнатной температуре (в паровую рубашку подается теплая вода – 25-40°C). Газообразный CO_2 , по трубопроводу нагнетается в конденсатор, где вновь превращается в жидкость и снова подается на материал. После истощения материала в 1-м экстракторе подключается 2-й, а 1-й заполняется новой порцией сырья и т.д.

В докритических областях (при давлении ниже 73,8 атм.) используется углекислый газ в сжиженном состоянии. Это, помимо некоторой разницы в технологическом оборудовании, означает уменьшение спектра извлекаемых БАВ (по сравнению со сверхкритическими параметрами), а также существенное увеличение времени, требующегося на проведение одного цикла экстракции (4 часа и более). По сути это вариант жидкостной экстракции (аналогично водно-спиртовой и т.п.), но с более «элегантным» растворителем.

Сверхкритические параметры (давление свыше 73,8 атм. практически при любом спектре температур) усложняют систему, т.к. экстрагент должен быть не только приведен к сверхкритическим условиям, но и создан его поток с определенными параметрами, позволяющими работать не только в области жидкости или газа, но и использовать пограничные состояния, возможности и свойства которых пока изучены недостаточно. Тем не менее, уже сейчас ученые получают интересные практические результаты. Именно сверхкритические (или даже окологкритические) параметры резко меняют селективность диоксида углерода как экстрагента, что позволяет небольшими изменениями температуры и давления регулировать процесс сверхкритической экстракции, обеспечивая наиболее полное извлечение БАВ при экстрагировании природного сырья растительного происхождения.

Несмотря на то, что в обоих процессах используется диоксид углерода, экстрагент ведет себя весьма различно. Это объясняется в первую очередь различной плотностью экстрагента, а не отдельно давления или температуры. Более того, при повышении температуры в докритической области, наблюдается резкое снижение растворяющей способности диоксида углерода, которая является функцией от давления и температуры. По существу, при повышении температуры экстракции в докритической области, приводится в действие метод паровой экстракции, так как при этом углекислый газ просто закипает.

Европейская База данных организаций (DASFAF – Developments and Applications of Supercritical Fluids in Agricultural and Fisheries) подтверждает, что сегодня в мире распространена именно сверхкритическая флюидная CO₂-экстракция, которая является важной областью техники высокого давления. Это связано с тем, что этот процесс высокорентабелен, более технологичен и позволяет получать множество разнообразных продуктов в отличие от докритической CO₂-экстракции, где процесс неуправляем и имеет в качестве продукта всего лишь CO₂-экстракт с суммой извлеченных веществ. Более того, при всех своих положительных качествах, докритическая CO₂-экстракция страдает теми же недостатками, что и традиционные экстракционные процессы. При определенном подъеме температуры, что в конечном итоге приводит к интенсификации процесса и позволяет получить больший выход конечного продукта, происходит создание реакционной среды, состоящей из паров воды и углекислого газа, в которой происходят структурные изменения некоторых БАВ рас-

тительного сырья. Ярким примером этого может служить CO_2 -экстракция ромашки. В докритическом CO_2 -экстракте доля хамазуленов достаточна большая, что является неплохим результатом по сравнению с традиционными экстрактами. Но хамазулен образуется в процессе распада при повышенной температуре и в присутствии паров воды матрицина, который является в десятки раз более мощным биологически активным компонентом ромашки. Сверхкритическая флюидная экстракция (СК-экстракция) извлекает практически сплошной матрицин. Аналогично обстоят дела и с другими веществами, но есть и существенная разница в спектре выделяемых веществ. Например, флавоноиды. Если в докритическом CO_2 -экстракте их несопоставимо мало, то сверхкритический CO_2 позволяет получать их в том виде и количестве, в котором они присутствуют в исходном растительном сырье. Естественно, подобное утверждение нельзя отнести ко всем флавоноидам, но технология СК-экстракции позволяет получать и кверцетин, и рутин и т.п. Также в последнее время появились данные о возможности сверхкритического CO_2 получать аминокислоты (при давлении 95,0-120,0 МПа.). А обычные рабочие параметры экстракции, применяемые сегодня, находятся в пределах от 25,0 до 80,0 МПа (в зависимости от вида обрабатываемого сырья и требованиями к полученному экстракту (или его фракциям)). Обладая максимальной способностью растворять липофильные соединения сверхкритический CO_2 способен производить экстракт, практически идентичный продукту, получаемому при использовании метиленхлорида – неполярного растворителя, известного своей способностью растворять все вещества, за исключением тяжелых полимеров. Опыт компании "Sitec" (Швейцария), занимающейся исследованиями и промышленными разработками в области сверхкритической флюидной экстракции, свидетельствует, что CO_2 при плотности газа 830 г/л экстрагирует немногим меньше веществ, чем метиленхлорид, обеспечивая при этом незначительную потерю летучих веществ.

Вопросы технического обеспечения процессов СК-экстракции являются наиболее сложными при ее широком использовании в промышленной технологии. Необходимость поддержания равномерного, заданного потока экстрагента при высоком (до 50,0 МПа) давлении, создание в замкнутом цикле условий для выпаривания экстрагента при различных температурных режимах, предусматривает использование высококачественных нержавеющей сталей, неординарных технических решений. Сегодня российскими специалистами разработаны про-

мышленные установки, обеспечивающие производство 1000-2000 кг экстрактов в месяц. Данные СК-установки позволяют работать в параметрах давления основного экстрагента – диоксида углерода – до 50,0 МПа и при температурах от 40 до 80°C, а также обладают возможностью селективной экстракции.

Технологический процесс обеспечивает обработку широкого спектра сырья с контролируемой концентрацией искомых БАВ, дает возможность экстрагировать как твердое, так и жидкое сырье, а также позволяет обрабатывать и сырье животного происхождения. Экстракция твёрдого сырья производится в экстракторах порционно, в то время как жидкое сырьё экстрагируется непрерывно в противоточных колоннах.

Экстракция твёрдого сырья. Экстрактор загружается твёрдым сырьём и закрывается. По достижении в экстракционной установке условий эксплуатации из сборного резервуара подают жидкий CO₂, производится его сжатие до достижения экстракционного давления и нагрев до экстракционной температуры. После повышения давления и нагрева CO₂ приобретает сверхкритическое состояние. Затем сверхкритический CO₂ проходит через твёрдое сырьё в экстракторе и при этом растворяет БАВ. Флюид, содержащий растворенные БАВ, попадает через редуктор в сборник. Путём изменения параметров давления и/или температуры растворяющая способность CO₂ резко уменьшается, так что растворённые ранее вещества выпадают в осадок и в виде экстракта накапливаются в сборнике. Очищенный от БАВ газообразный CO₂ после нагрева и сжатия снова подается в экстрактор. Экстрагент подвергается циркуляции до тех пор, пока процесс экстракции не будет завершён.

Экстракция жидкого сырья. При экстрагировании жидкого сырья экстрактор заменяют противоточной колонной. Жидкое сырьё подаётся из сборника в верхнюю часть колонны и направляется в её нижнюю часть. Одновременно из нижней части колонны в верхнюю подается сверхкритический флюид. При этом сверхкритический флюид и жидкое сырьё интенсивно смешиваются. Сверхкритический флюид растворяет экстрагируемые вещества и покидает колонну в виде нагружённого БАВ флюида. Дальнейший процесс экстракции протекает аналогично экстракции твёрдого сырья.

Небезынтересно и то обстоятельство, что сверхкритический процесс, как говорилось выше, управляем, что позволяет регулировать экстракцию того или иного компонента из растительного сырья. Для этого существует несколько пу-

тей: 1) временное фракционирование и 2) изменение параметров экстракта в последовательно установленных сборниках. И если первый путь, в принципе, может быть реализован на докритических установках (что практически достаточно сложно), то второй путь полностью прерогатива сверхкритической CO₂-экстракции. Именно она позволяет получать такие натуральные соединения как природные антиоксиданты, консерванты, красители, вкусовые вещества и др. Собственно, эти продукты сегодня составляют основу производства на сверхкритических установках всего мира. В публикациях западных технологов приводятся данные только о сверхкритических CO₂-экстрактах, так как понятие «докритических» давно ушло и осталось только на тех производствах, которые традиционно использовали углекислый газ, как например, на одном из заводов Германии по производству экстракта хмеля. Кстати, основу производства CO₂-экстрактов хмеля в Германии, Англии, США, Австралии, Голландии составляют сверхкритические установки, которые позволяют получать до 12 наименований продуктов из одного растительного сырья.

При всем этом, нельзя говорить о том, что докритическая CO₂-экстракция изжила себя, так как СК-экстракция в нашей стране еще недостаточно развита и находится в начале развития. Но то обстоятельство, что сверхкритическая технология способствовала появлению таких понятий как CO₂-химия, нанотехнология, CO₂-очистка говорит о многом, и неспроста в Европе она заслуженно получила название «технологии 21 века».

8.4. РЕКУПЕРАЦИЯ ЭКСТРАГЕНТОВ ИЗ ОТРАБОТАННОГО СЫРЬЯ

В отработанном растительном сырье – шроте удерживается от 2-х до 3-х объемов экстрагента по отношению к массе сырья. Этот экстрагент рекуперируют (*Recuperatio* – от лат. *возвращение, получение вновь*), т.е. извлекают различными методами и возвращают в производство.

Рекуперировать этанол из шрота можно двумя способами: ***вымыванием водой и перегонкой с водяным паром.***

На небольших фармацевтических предприятиях рекуперацию этанола из шрота проводят методом *вымывания водой*. Шрот после пресса заливают в емкости водой и настаивают в течение 1,5 ч. При этом этанол диффундирует из

сырья в воду. После чего со скоростью перколяции получают «промывные воды», количество которых зависит от концентрации экстрагента. Так для рекуперации 70% этанола получают около 5 объемов промывных вод по отношению к сырью, для 40% этанола получают около 3-х объемов. Эти воды содержат 5-30% этанола и значительное количество балластных веществ. Они представляют собой мутные жидкости, обладающие запахом летучих веществ растительного материала, портящиеся при хранении.

Поэтому промывные воды (первичный рекуперат) подвергают простой перегонке в установках (рис.8.24) с целью укрепления и очистки этанола. Промывные воды в емкости (1) нагревают до кипения электронагревателем (2), газом или любым другим доступным предприятию теплоносителем. Образующиеся пары спирта с водой поступают в конденсатор (3), из которого конденсат собирается в сборнике отгона (4). При этом получают отгон (вторичный рекуперат), содержащий максимально до 80% спирта, который может быть использован для разведения крепкого этанола при приготовлении экстрагента.

Средний выход спирта при регенерации указанным методом составляет приблизительно 50% количества этанола, остающегося в шроте.

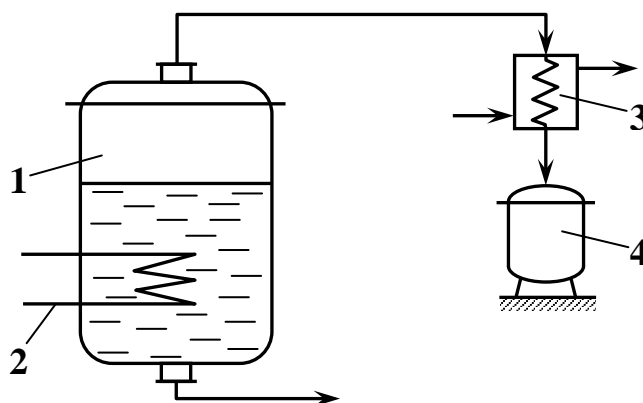


Рис.8.24. Схема установки простой перегонки

На крупных фармацевтических заводах рекуперацию экстрагента из шрота проводят в перколяторах, после полного слива вытяжки, *методом перегонки с водяным паром* (рис.8.25). Для ускорения процесса рекуперации одновременно используют «глухой» и «острый» пар. «Глухой» пар подают в рубашку 1 перколятора 2 через штуцер 5. «Острый» пар поступает через нижний штуцер (4) и смешивается с сырьем (3). В результате такой подачи теплоносителя сы-

рье быстро прогревается. Этанол, содержащийся в сырье, закипает и удаляется из верхней части перколятора через патрубок (6) вместе с парами воды. Смесь паров спирта и воды направляется в теплообменник (7), из которого конденсат поступает в сборник отгона (8).

Отгон спирта, полученный при обработке растительного материала острым паром, представляет собой прозрачную жидкость со слабым запахом. Содержание этанола в нем составляет около 55-65 %. Регенерируют этим методом приблизительно 95 % спирта, остающегося в растительном материале.

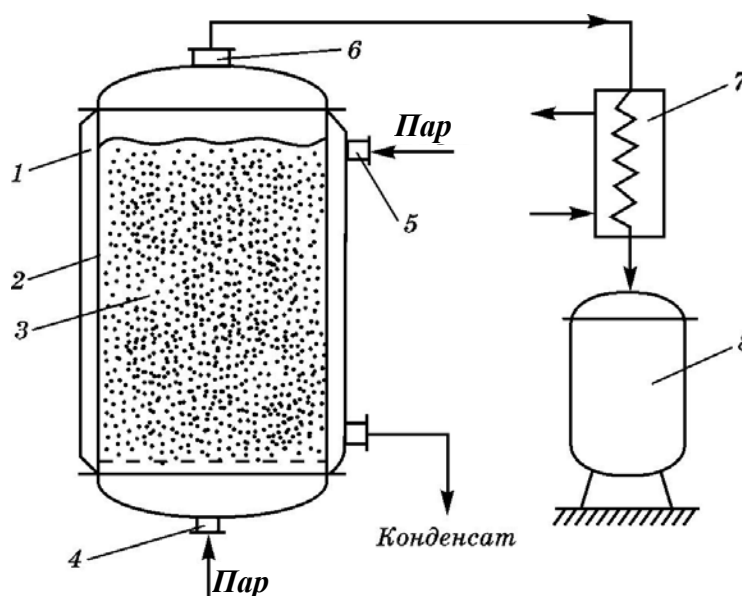


Рис. 8.25. Схема рекуперации экстрагента из шрота методом перегонки с водяным паром

Полученный отгон используют как экстрагент, если его концентрация соответствует требуемой. При других концентрациях отгон используют для приготовления экстрагента для сырья того же наименования, т.к. ароматические соединения сырья перегоняется вместе с этанолом. Рекуператы и отгоны, содержащие 30-40% этанола и выше, могут быть укреплены и очищены ректификацией.

Ректификация (от лат. rectification – *исправление, очистка*) – процесс разделения и очистки смеси взаимно смешивающихся жидкостей с близкой температурой кипения на индивидуальные компоненты.

Для проведения процесса ректификации применяют ректификационные установки непрерывного и периодического типа. Как правило, такие установки состоят из ректификационной колонны, перегонного куба, дефлегматора, кон-

денсатора-холодильника и сборника. Главной частью любой установки является ректификационная колонная, представляющая собой цилиндрический аппарат высотой 15-30 м, диаметром от 1 до 6 м.

В зависимости от внутреннего устройства колонны подразделяют на: насадочные, ситчатые, колпачковые, пленочные, роторные, капельно-струйные и др., главной задачей которых является обеспечение наиболее тесного контакта поднимающихся снизу паров низкокипящего компонента, с жидкой фазой, стекающей сверху вниз.

Отгон поступает в перегонный куб, обогреваемый глухим паром или ТЭ-Нами, и доводится до кипения. Образующиеся пары поднимаются вверх и поступают в ректификационную колонну, орошаемую флегмой, где происходит разделение низкокипящего и высококипящего компонентов, укрепление, а также очистка от примесей. Далее пары спирта попадают в дефлегматор, откуда в виде конденсата после охлаждения собираются в сборник.

В результате ректификации этанольных рекуператоров получают очищенный и укрепленный этанол любой крепости до максимальной концентрации 97,1 %.

8.5. НАСТОЙКИ

Настойки (Tincturae) представляют собой жидкие спиртовые или водно-спиртовые извлечения из высушенного или свежего растительного или животного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента. Они представляют собой прозрачные окрашенные жидкости, обладающие вкусом и запахом растений, из которых их готовят.

Настойки – старейшая лекарственная форма, введенная в медицинскую практику Парацельсом (1493-1541), не утратившая своего значения до настоящего времени. Настойки широко применяются в лечебной практике как самостоятельные препараты для внутреннего и наружного применения или входят в состав мазей, сиропов, капель, микстур и т.п.

Настойки могут быть *простыми*, получаемыми из одного вида сырья и *сложными*, представляющими смесь извлечений из нескольких растений, иногда с добавлением лекарственных веществ.

Большинство настоек получают с использованием 70 % этанола, реже 40% (настойка барбариса, зверобоя) и крайне редко других концентраций: 90 % (настойка мяты, стручкового перца), 95 % (настойка лимонника) и др.

При изготовлении настоек принято массообъемное соотношение, когда из одной весовой части растительного сырья получают 5 объемных частей готового продукта, сильнодействующего сырья – 10 частей. В отдельных случаях настойки готовят в других соотношениях (настойка арники – 1: 5, календулы, боярышника, пиона – 1: 10, мяты – 1: 20, софоры – 1: 2).

Для получения настоек могут быть использованы такие способы:

1. Экстракционные методы (мацерация и ее разновидности, перколяция).
2. Растворение густых и сухих экстрактов.

Последним способом готовят небольшое число настоек. Так, используя сухой экстракт, получают настойку чилибухи, имеющей ядовитые, трудно порошкующиеся из-за большой твердости, семена. Из густого или сухого экстракта солодки готовят грудной эликсир. Технология получения настоек этим методом сводится к простому растворению в реакторе с мешалкой рассчитанного количества сухого или густого экстракта в спирте требуемой концентрации. Полученные растворы фильтруют. Данный способ характеризуется значительным сокращением времени получения настойки, однако может незначительно отличаться по составу.

Основное количество настоек получают путем экстракции ЛРС, которое перед экстрагированием измельчают до требуемых параметров и просеивают.

Последовательность технологических стадий получения настоек экстракционными методами приведена на рис. 8.26.

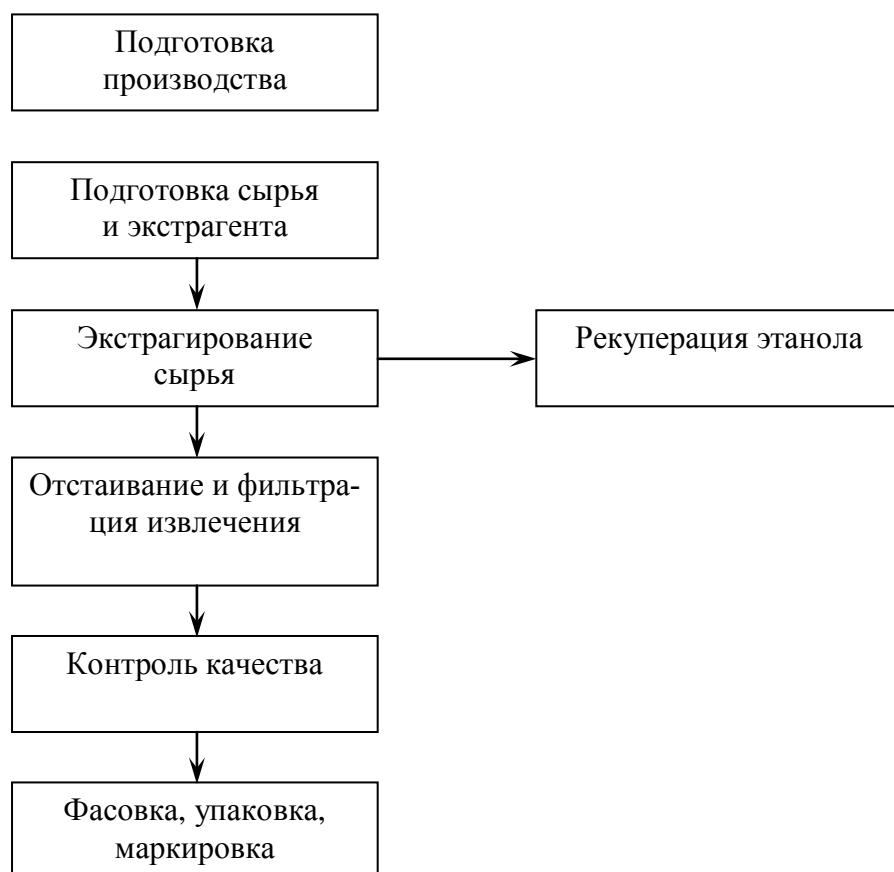


Рис. 8.26. Технологическая схема получения настоек

При экстрагировании ЛРС предварительно рассчитывают количество экстрагента (X) для получения желаемого количества настойки по формуле:

$$X = V + m \cdot K \quad (8.11)$$

где V – требуемый объем настойки, л

m – количество ЛРС, кг

K – коэффициент спиртопоглощения сырьем, показывающий количество спирта, удерживаемое 1 г сырья.

Простые настойки чаще получают способом перколяции. При получении настоек в соотношении 1:5 с целью достижения полноты истощения сырья экстрагирование проводят с применением циркуляционного перемешивания с помощью центробежных насосов, вибрации или других приемов. Если количество действующих веществ в извлечении выше установленного предела, его разбавляют прибавлением чистого экстрагента.

Очистка извлечений. Полученные извлечения из ЛРС представляют собой мутные жидкости, содержащие значительное количество взвешенных частиц. Их очистку проводят отстаиванием в течение не менее 2 суток при темпе-

ратуре не выше 10°C до получения прозрачной жидкости. При этой температуре уменьшается растворимость балластных веществ (белки, слизи) и их осаждение. Поэтому в дальнейшем, в процессе хранения настоек при температуре 15°C, вероятность появления осадка невелика.

В фармакопеях разных стран приведены различные рекомендации по времени отстаивания настоек: согласно японской фармакопее оно должно составлять 2 дня, румынской – 6 суток, итальянской – 12 часов, а при использовании вихревой экстракции – 3 дня при низкой температуре.

После отстаивания проводят фильтрование в сочетании с декантацией (т.е. без взмучивания осадка), при этом применяют друк-фильтры, центрифуги, фильтр-прессы. Нутч-фильтры использовать не рекомендуется из-за возможной потери экстрагента. Изготовленную настойку расфасовывают во флаконы, укупоривают и упаковывают в соответствии с нормативной документацией. Завершающей стадией процесса получения препаратов из сырья с клеточной структурой является рекуперация экстрагента из шрота.

Стандартизация настоек. К общим методам испытания настоек относят: контроль органолептических признаков, количественное определение спирта, экстрактивных веществ, тяжелых металлов, плотность, микробиологическую чистоту и точность дозирования.

Контроль органолептических признаков. Настойки должны быть прозрачными и сохранять вкус и запах тех веществ, которые содержатся в исходном лекарственном сырье.

Содержание спирта в настойках определяют дистилляционным методом или по температуре кипения. *Плотность настоек* определяют с помощью пикнометра или ареометра (денсиметра).

Экстрактивные вещества определяют по сухому остатку. *Содержание действующих веществ* в настойках определяют инструментальными методами.

Хранение настоек. Должны храниться в хорошо укупоренных флаконах в месте, защищенном от солнечных лучей, при температуре не выше 15°C.

Номенклатура часто выпускаемых настоек приведена в таблице 8.1.

Таблица 8.1. Номенклатура простых настоек и их основные показатели

Наименование настоек	Сырье, концентрация спирта, соотношение	Основные сведения о препарате
Настойка арники (<i>Tinctura Arnicae</i>)	Цветы, 70%, 1:5	Эфирное масло. Каротиноиды. При ушибах и мелких ранах, также в акушерско-гинекологической практике.

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Настойка боярышника (<i>Tinctura Crataegi</i>)	Плоды, 70%, 1:10	Флавоноиды. При функциональных расстройствах сердечной деятельности.
Настойка валерианы (<i>Tinctura Valerianae</i>)	Корни и корневища, 70%, 1:5	Эфирное масло, валепотриаты. Успокаивающее средства
Настойка женьшеня (<i>Tinctura Ginseng</i>)	Корни, 70%, 1:10	Сапонины тетрациклические. Стимулятор ЦНС, иммуномодулятор.
Настойка зверобоя (<i>Tinctura Hyperici</i>)	Трава, 40%, 1:5	Антраценпроизводные. При лечении гингивитов и стоматитов.
Настойка календулы (<i>Tinctura Calendulae</i>)	Цветы, 70%, 1:10	Витамины, каротиноиды. При порезах, гнойных ранах и язвах. Желчегонное.
Настойка красавки (<i>Tinctura Belladonnae</i>)	Листья, 40%, 1:10	Алкалоиды (0,027-0,033%). Спазмолитическое средство. Список Б.
Настойка ландыша (<i>Tinctura Convallariae</i>)	Трава, 70%, 1:10	Карденолиды. Кардиотоническое средство.
Настойка мяты (<i>Tinctura Menthae</i>)	Листья и эфирное масло, 90%, 1:20, 5% масла	Эфирное масло (ментол). Для улучшения пищеварения.
Настойка перца стручкового (<i>Tinctura Capsici</i>)	Плоды, 90%, 1:10	Алкалоиды. Наружное раздражающее и отвлекающее.
Настойка полыни (<i>Tinctura Absinthii</i>)	Трава, 70%, 1:5	Эфирное масло, горечи, гликозиды. Стимулятор ЖКТ.
Настойка пустырника (<i>Tinctura Leonuri</i>)	Трава, 70%, 1:5	Флавоноиды, иридоиды. Седативное средство.
Настойка софоры японской (<i>Tinctura Sophorae Japon</i>)	Плоды, 48%, 1:2	Флавоноиды. Бактерицидное средство для лечения язв и ожогов.
Настойка чилибухи (<i>Tinctura Strychni</i>)	Экстракт чилибухи сухой (из семян), 70%, 16:1000 (растворение)	Алкалоиды. Стимулятор ЦНС и метаболических процессов.
Настойка чеснока (<i>Tinctura Allii sativi</i>)	Луковицы, 96%, 1:2,5	Фитонциды, гликозиды. При атонии кишечника, артериальной гипертензии.
Настойка эвкалипта (<i>Tinctura Eucalypti</i>)	Листья, 70%, 1:5	Эфирное масло (цианол). Бактерицидное (примочки, полоскания) и противовоспалительное средство.

Представителями сложных настоек являются: настойка «Кардиофит» (40% спирт, 14 лекарственных растений), «Простатофит» (40% спирт, 9 растений), «Гинекофит» (40% спирт, 9 растений), настойка горькая «Бероз» (40% спирт, 3 растения), настойка «Бронхофит» (40% спирт, 14 растений), настойка Панкова (45% спирт, 14 растений), «Тазалок» (1:10, 40%, 6 растений), «Алло-тон» (40% спирт, 5 растений) «Полифитол» (40% спирт, 9 растений), «Хели-скан» (40% спирт, 7 растений), «Климапин» (40% спирт, 6 растений), «Фитосед» (40% спирт, 7 растений), «Рависол» (40% спирт, 7 растений), «Фитодент» (40% спирт, 7 растений), «Угрин» (40% спирт, 7 растений) и др.

8.6. ЭКСТРАКТЫ

Экстракты – (от лат. *Extractum* – вытяжка, извлечение) представляют собой концентрированные вытяжки различной консистенции из растительного или животного сырья.

Они могут быть классифицированы в зависимости от консистенции на *экстракты жидкие* (*Extracta fluida*) *экстракты густые* (*Extracta spissa*) и *экстракты сухие* (*Extracta sicca*); или от используемого экстрагента: *водные* (*Extracta aquosa*), *спиртовые* (*Extracta spirituosa*), *эфирные* (*Extracta aetherea*), *масляные* (*Extracta oleosa*) и полученные с помощью *сжиженных газов*. Кроме того, выделяют *стандартизованные экстракты* (*Extracta standartisata*) или экстракты-концентраты.

8.6.1. Жидкие экстракты

Жидкие экстракты – это жидкие концентрированные водно-спиртовые извлечения из ЛРС, получаемые в соотношении 1:1. На фармацевтических предприятиях жидкие экстракты готовят по массе (из 1 кг сырья получают 1 кг жидкого экстракта). Жидкие экстракты бывают только спиртовыми.

Жидкие экстракт нашли широкое распространение в фармацевтической промышленности, т.к. имеют следующие преимущества: 1) одинаковые соотношения между действующими веществами, содержащимися в лекарственном сырье и в готовом препарате; 2) удобство в отмеривании в условиях аптек; 3) возможность получения без применения выпаривания позволяет получить жидкие экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла).

К недостаткам жидких экстрактов относятся: 1) насыщенность их сопутствующими веществами, извлеченными из растительного сырья; 2) появление осадков при незначительных понижениях температуры или частичном испарении спирта; 3) необходимость в герметической укупорке и хранении при температуре 15-20°C; 4) для получения жидких экстрактов используются большие объемы экстрагента, которые затем упаривают.

Поскольку экстракты являются концентрированными извлечениями, то для максимального извлечения БАВ используют заведомо избыточное количество экстрагента, которое затем необходимо упарить до соотношения 1:1 по отношению к массе сырья. Расчет количества экстрагента (X) проводят по формуле:

$$X = n \cdot V + m \cdot K \quad (8.12)$$

где n – число объемов экстрагента, необходимое для полного истощения сырья (обычно требуется от 3 до 10 объемов экстрагента и зависит от свойств и экстрагируемости сырья);

V – требуемое количество экстракта, кг

m – количество ЛРС, кг

K – коэффициент спиртопоглощения сырьем, показывающий количество спирта, удерживаемое 1 г сырья.

Если метод экстрагирования не предусматривает концентрирование извлечений, то n принимается, равным 1.

В качестве экстрагента при производстве жидких экстрактов обычно используют 50-70 % этанол, реже других концентраций.

Способы получения. Жидкие экстракты получают экстракционными методами перколяции, реперколяции (в различных вариантах), ремацерации в разных модификациях, противоточным экстрагированием. Жидкие экстракты могут быть получены путем растворения сухих или густых экстрактов. Метод применяется сравнительно редко, хотя заслуживает большего внедрения в практику ввиду сокращения времени технологического процесса. Технология приготовления сводится к растворению густого или сухого экстракта в соответствующем экстрагенте с последующей очисткой и стандартизацией. Лучшие по качеству жидкие экстракты получают при использовании методов приготовления, исключающих концентрирование (упаривание) вытяжек.

Концентрирование. Извлечения, которые после экстрагирования требуют концентрирования отпусков, подвергаются сгущению при помощи вакуум-выпарных установок, описанных в разделе «Густые и сухие экстракты».

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

Стандартизация. В жидких экстрактах содержание действующих веществ определяют инструментальными методами. Количественные показатели некоторых жидких экстрактов устанавливают по сумме экстрактивных веществ. Проводят проверку органолептических признаков, определяют содержание спирта, тяжелых металлов, а также точность дозирования, микробиологическую чистоту и плотность экстракта.

Хранение. Жидкие экстракты хранят в хорошо укупоренных флаконах при температуре 12-15°C, в защищенном от света месте.

Номенклатура наиболее часто выпускаемых жидких экстрактов приведена в таблице 8.2.

Таблица 8.2. Номенклатура жидких экстрактов и их основные показатели

Наименование	Сырье, концентрация спирта	Основные сведения о препарате
Экстракт боярышника жидкий (<i>ExsTRACTum Crataegi fluidum</i>)	Плоды, 70%	Флавоноиды. Кардиотоническое средство.
Экстракт водяного перца жидкий (<i>E. Poligoni hydropiperis fluidum</i>)	Трава, 70%	Флавоноиды, витамин К. Кровоостанавливающее средство
Экстракт крапивы жидкий (<i>E. Urticae fluidum</i>)	Листья, 50%	Витамины. Кровоостанавливающее средство.
Экстракт крушины жидкий (<i>E. Frangulae fluidum</i>)	Кора, 70%	Антрахиноновые гликозиды. Слабительное.
Экстракт кукурузных рылец жидкий (<i>E. Stigmatis fluidum</i>)	Рыльца кукурузные, 70%	Флавоноиды, витамин К и др. Желчегонное средство.
Экстракт пастушьей сумки жидкий (<i>E. Bursae pastories fluidum</i>)	Трава, 70%	Витамины (К и др.). Кровоостанавливающее при маточных, почечных и легочных кровотечениях
Рекутан (Recutanum)	Цветки ромашки, 50%	Азулен, эфирное масло, комплекс БАВ. Вяжущее, противовоспалительное, ранозаживляющее средство
Экстракт родиолы жидкий (<i>E. Rhodiolaе fluidum</i>)	Корни, 40%	Фенолгликозиды. Тонизирующее средство.
Экстракт тимьяна жидкий (<i>E. Thymi fluidum</i>)	Листья, 20%	Эфирное масло, тимол. Муколитическое средство
Экстракт тысячелистника жидкий (<i>E. Millefolii fluidum</i>)	Трава, 40%	Витамин К, эфирное масло, содержащее азулены. Кровоостанавливающее средство.
Экстракт чабреца жидкий (<i>E. Thymi serpilli fluidum</i>)	Трава, 30%	Эфирное масло, содержащее тимол и карвакрол. Входит в состав отхаркивающего препарата – пертуссин.
Экстракт элеутерококка жидкий (<i>E. Eleutherococci fluidum</i>)	Корневища, 40%	Сапонины тритерпеновые. Средство, стимулирующее ЦНС.
Экстракт эхиноцеи пур-	Корни и корне-	Комплекс БАВ. Иммуностимулятор с проти-

пурной (<i>E. Echinaceae purpureae fluidum</i>)	вища, 70%	вовоспалительным и иммуномоделирующим действием. Адаптогенное средство.
---	-----------	---

8.6.2. Густые и сухие экстракты

Густые экстракты – это концентрированные извлечения из лекарственного сырья, представляющие собой вязкие массы с содержанием влаги не более 30% (согласно европейским требованиям) и 25% (согласно национального раздела ГФУ), полученные путем частичного упаривания используемого экстрагента. Они обычно не выливаются из сосуда, а растягиваются в нити, сливающиеся затем в сплошную массу.

Большинство густых экстрактов служит полупродуктами для получения различных лекарственных форм (таблеток, суппозиторий, мазей, сиропов и т.д.) и комбинированных препаратов.

К недостаткам густых экстрактов относится неудобство их использования, требующее определенных приемов отвешивания. К тому же, в сухом воздухе они подсыхают и становятся твердыми; во влажном воздухе – отсыревают и плесневеют. Поэтому они требуют герметичной упаковки.

Сухие экстракты – это концентрированные извлечения из лекарственного сырья, представляющие собой сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%, полученные путем удалением используемого экстрагента. Их следует считать наиболее рациональным типом экстрактов. Они удобны в обращении, имеют минимально возможную массу. К недостаткам сухих экстрактов относится их высокая гигроскопичность, вследствие чего они превращаются в комкообразные массы, утрачивающие сыпучесть.

Сухие экстракты подразделяют на: 1) экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ; 2) экстракты с нелимитированным 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, которое не содержит сильнодействующие вещества.

Способы получения. Процесс производства *густых экстрактов* включает три основные стадии: 1) получение вытяжки; 2) ее очистка и 3) сгущение.

Производство *сухих экстрактов* может быть осуществлено по двум схемам. В первом случае процесс состоит из четырех стадий: 1) получение вытяжки; 2) очистка вытяжки; 3) сгущение вытяжки; 4) высушивание сгущенной вытяжки. Во втором случае процесс производства сухих экстрактов проводится, минуя стадию сгущения, и тогда он включает три стадии: 1) получение вытяжки; 2) очистка вытяжки; 3) высушивание жидкой или слегка сгущенной вытяжки. Высушивание жидкой вытяжки может проводиться в распылительных, сублимационных (лиофильных, молекулярных) или других сушилках. Слегка сгущенную вытяжку высушивают в вакуум-вальцовых сушилках.

Получение вытяжек. В производстве густых и сухих экстрактов для получения извлечений из сырья используют различные способы: 1) ремацерацию и ее варианты; 2) перколяцию; 3) реперколяцию; 4) циркуляционное экстрагирование; 5) противоточное экстрагирование в батарее перколяторов с циркуляционным перемешиванием; 6) непрерывное противоточное экстрагирование с перемещением сырья и экстрагента; а также другие методы, включающие измельчение сырья в среде экстрагента; вихревую экстракцию; экстракцию с использованием электромагнитных колебаний, ультразвука, электрических разрядов, электроплазмолиза, электродиализа и др.

Для получения густых и сухих экстрактов возможно использование широкого ассортимента растворителей с учетом специфических свойств извлекаемых веществ, поскольку экстрагент частично или полностью удаляется. В качестве экстрагентов в производстве густых и сухих экстрактов используют воду (в некоторых случаях горячую), водные растворы аммиака, хлороформную воду, этанол различных концентраций, органические растворители, сжиженные газы, растительные и минеральные масла.

Очистка вытяжек. В зависимости от характера балластных веществ и экстрагента, применяемого при получении густых и сухих экстрактов, используются разные методы удаления балластных веществ.

Очистка водных извлечений. При экстрагировании растительного материала водой или слабыми водно-спиртовыми растворами (20-40%) кроме действующих веществ извлекаются и такие балластные, как слизи, крахмал, сахара, пектиновые и белковые вещества, полисахариды, которые до упаривания должны быть обязательно удалены. Разлагаясь при хранении, эти примеси придают экстрактам нехарактерный запах и могут оказать нежелательное воздействие на БАВ. Для удаления балластных веществ из водных извлечений применяют следующие методы:

1. Простейшим из них является *отстаивание* при 8-10°C в течение 2-3 суток с последующей фильтрацией.

2. *Тепловая денатурация.* Для удаления белков водные извлечения кипятят при 100°C в течение 0,5-3 часов, если это позволяют действующие вещества. При этом большинство белковых веществ коагулируют, жидкость затем отстаивают, фильтруют. Для более полного их осаждения первичное извлечение упаривают до 1/2-1/4 объема, отстаивают 1 сутки и фильтруют или центрифугируют, после чего упаривают до готовности. Кипячение, к тому же, ведет к гидролизу полисахаридов, что осветляет раствор.

3. *Адсорбция.* Для интенсификации процесса отстаивания используют осветлители, такие как суспензия талька (2%), каолина (5%), бентонита, порошка целлюлозы и другие, которые адсорбируют на своей поверхности взвешенные частицы, пигменты, смолы. Укрупненные таким образом комочки быстрее оседают на дно. Для этой цели достаточно ограниченно применяется активированный уголь – он адсорбирует алкалоиды, гликозиды и другие действующие вещества и пигменты.

4. *Дегидратация.* Слизь, пектиновые вещества, белки и другие ВМС можно осадить из раствора с помощью спирта, т.е. провести спиртоочистку. При 60% и более содержании спирта происходит дегидратация молекул ВМС или мицелл коллоидов и выпадение их в осадок. Спирт добавляют: а) непосредственно к первичной вытяжке 2-3-х кратный объем 96% спирта (это зависит от количества извлечения, концентрации балластных веществ и их свойств); б) извлечение упаривают до 1/2 объема по отношению к массе исходного сырья, а затем добавляют 2-х кратный объем спирта по отношению к экстракту, оставляют на 5-6 дней при температуре 10°C. После отстаивания фильтрат фильтруют и упаривают.

Этанол, метанол, ацетон вызывают разрушение гидратной оболочки вокруг белковой молекулы, способствующей устойчивости белка и препятствующей его осаждению. Если у белковых молекул отнять молекулы воды, они начнут слипаться, образуя более крупные частицы, которые оседают в виде осадка.

5. *Высаливание* – осаждение белков и углеводов из вытяжек за счет дегидратации при добавлении солей.

6. *Осаждение солями тяжелых металлов*. Для удаления ВМС из вытяжек применяют растворы тяжелых металлов (ацетат свинца, гидроксид меди и др.), образующие с белками нерастворимые соединения.

7. *Создание изоэлектрической точки*. Аминокислоты, входящие в состав белков, в связи с наличием карбоксильной и аминной групп обладают амфотерными свойствами. Изоэлектрическая точка – значение рН среды, при котором аминокислота нейтральна. В изоэлектрической точке белковые молекулы имеют, как правило, наименьшую растворимость и склонны к ассоциации.

8. *Ферментация*. Для удаления полисахаридов к извлечению добавляют ферменты, катализирующие процесс гидролиза по ацетальным связям до моно- и олигосахаридов, содержание которых допустимо в экстрактах.

9. *Диализ и электродиализ*. Для отделения БАВ от балластных ВМС используют разницу их размеров. Белки и другие ВМС не проникают через поры полупроницаемой мембраны, на чем основан диализ и электродиализ.

Очистка спиртовых вытяжек. Спиртовые извлечения из растительного материала, как правило, содержат смолистые вещества, пигменты – антоцианы, каротины, хлорофилл, флавоны и другие балластные вещества (воски, стерины, церин, жиры и т.п.). Для их удаления проводят замену одного экстрагента другим. Для этого вначале при обычном давлении отгоняют спирт, а затем к остатку добавляют равный объем горячей воды, либо водные суспензии талька (2%) или каолина (3%) или другой осветитель. Тщательно перемешивают и после отстаивания, фильтрации либо центрифугирования, отгоняют растворитель. Отгонку ведут при пониженной температуре в вакууме. Вода в данном случае добавляется для того, чтобы еще больше снизить концентрацию спирта, и таким образом уменьшить растворимость смол, жиров и пр. Тальк, каолин, бентонит хорошо адсорбируют выделившиеся из раствора капельки смол, утяжеляют их и этим способствуют более быстрому осветлению раствора. От взвешенных частиц ос-

вобождаются фильтрацией и центрифугированием на отстойных или фильтрующих центрифугах.

Очистка хлороформных вытяжек. Для таких вытяжек (экстрагент хлороформ, четыреххлористый углерод) также применяют метод замены экстрагента, например, неполярного полярным. При этом, к упаренной вытяжке (до половинного объема по отношению к массе исходного сырья) добавляют воду в количестве, равном массе сырья. Растворимые в хлороформе (четыреххлористом углероде) хлорофилл, смолистые вещества выпадают в осадок, т.к. они не растворяются в воде. Вытяжку отстаивают, фильтруют и подвергают дальнейшей обработке.

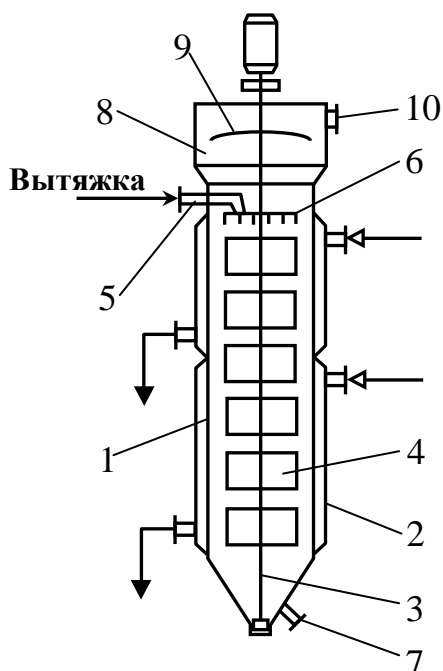
Для удаления смол и жироподобных примесей из извлечения полностью отгоняют органический экстрагент, который заменяют водой. В воду переводят биологически активные соединения, которые необходимо выделить (алкалоиды, гликозиды), а смолы как побочный продукт отделяют фильтрованием.

Сгущение вытяжек. Очищенные вытяжки упаривают под вакуумом при температуре 50-60°C и разрежении 80-87 кПа (600-650 мм.рт.ст.) до требуемой консистенции. При сгущении спиртовых вытяжек или вытяжек после спиртовой очистки вначале отгоняют спирт, не включая вакуума. Аппаратура, используемая для упаривания вытяжек в фармацевтическом производстве, имеет свои особенности. Объясняется это тем, что в вытяжке содержатся БАВ, которые при упаривании могут осаждаться на стенках выпарных аппаратов, обогреваемых паром и терять свою активность из-за высокой температуры стенок. Поэтому аппараты, в которых нет циркуляции упариваемой вытяжки или она слабая (как в выпарном кубе) в фармацевтическом производстве применяют крайне редко. Предложенные в последние годы конструкции с интенсивной циркуляцией далеко не все широко используются в заводском производстве. Так высокоэффективный центробежный роторно-пленочный аппарат «Центритерм» хотя и показал высокую производительность в промышленности не нашел применения из-за возникающих в процессе работы вибраций и большого шумового эффекта.

Для концентрирования извлечений из ЛРС используют различные схемы выпарных установок периодического и непрерывного действия. Выбор типа выпарной установки определяется масштабами производства и целевым назначением. Наибольшее применение на этой стадии, как надежные в работе, высокоэффективные, удобные в обслуживании и мало энергоемкие нашли такие

конструкции, как прямоточный роторный, циркуляционный вакуум-выпарной аппарат и пенный испаритель.

Роторный прямоточный аппарат (рис. 8.27) имеет вертикальный корпус (1) с паровой рубашкой (2). По центру корпуса расположен ротор в виде вертикального вращающегося вала (3) с шарнирно закрепленными на нем скребками (4). Подлежащая упариванию вытяжка подается в верхнюю часть корпуса роторного выпарного аппарата через штуцер (5) в полость распределительного кольца (6), из которого вытекает в виде многочисленных струек, смачивающих вращающиеся скребки. Со скребков вытяжка разбрызгивается на обогреваемую цилиндрическую поверхность корпуса в виде тонкой пленки, из которой происходит



испарение растворителя. Сгущающаяся вытяжка снимается скребками и под действием силы тяжести стекает в нижнюю коническую камеру, из которой непрерывно отводится через штуцер (7). В сепарационной камере (8) из вторичного пара отделяются капли жидкости с помощью каплеотбойника (9). Образующийся вторичный пар без капель увлеченной жидкости поступает в верхнюю часть сепарационной камеры (8) и через патрубок (10) отводится к конденсатору. Роторный испаритель может работать как под атмосферным давлением, так и под вакуумом.

Рис. 8.27. Схема роторного прямоточного аппарата

Циркуляционный вакуум-выпарной аппарат фирмы «Симакс» (рис. 8.28) может работать как под вакуумом, так и под атмосферным давлением. Обычно аппарат выполняется из термостойкой боросиликатной стекломассы, что позволяет контролировать процесс, включая циркуляцию упариваемой вытяжки, конденсацию паров экстрагента, количество упаренной вытяжки и объем сконденсированного экстрагента.

В колбу-приемник (1) с помощью вакуума, создаваемого через штуцер (7), затягивают вытяжку, подлежащую упариванию. Уровень вытяжки в колбе (1) должен достигать верхнего края спиралей калорифера (12). В калорифер подают греющий пар через патрубок (3) и отводят образующийся конденсат по

патрубку (2). В зоне калорифера вытяжка быстро закипает и в виде парожидкостной смеси выбрасывается через хобот (13) в колбу-расширитель (4), где интенсивно циркулирует, образуя большую поверхность испарения. Образующиеся пары поднимаются вверх и отводятся по широкой трубе (5) в холодильник-конденсатор (6), где охлаждаются холодной водой. Сконденсировавшиеся пары экстрагента собираются в колбе-приемнике (8) и отводятся через штуцер (9) после снятия вакуума в установке. Не испарившаяся вытяжка из колбы (4) стекает вниз по зазору между циркуляционной трубой (10) с хоботом (13) и царгой (11) в колбу (1), из которой вновь поднимается по трубе (10), закипает от калорифера (12) и выбрасывается в колбу (4).

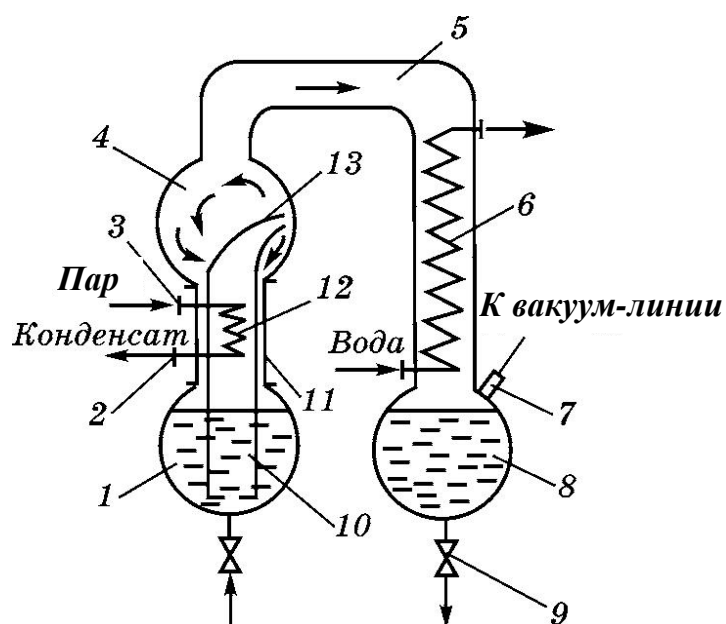
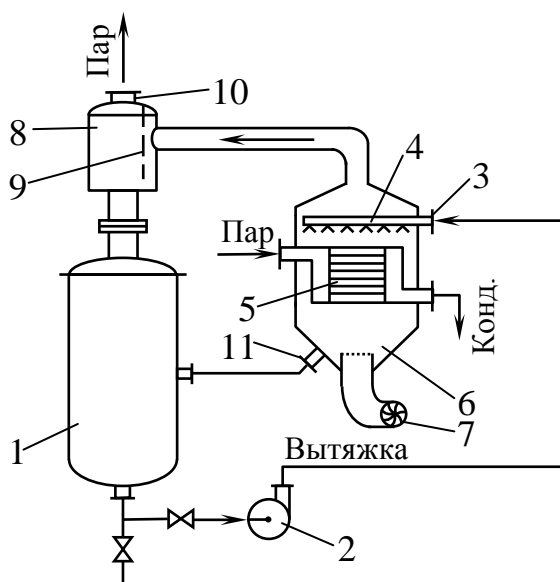


Рис. 8.28. Схема вакуум-выпарного аппарата фирмы «Симакс»

Такая циркуляция упариваемой вытяжки продолжается до получения заданного конечного объема вытяжки, после чего сконцентрированную вытяжку и чистый экстрагент сливают, а в установку загружают новую порцию вытяжки.



Пенный испаритель (рис. 8.29)

применяют для упаривания водных вытяжек, т.к. в нем не предусмотрена конденсация вторичного пара.

Установка состоит из рабочей емкости (1), в которую загружают исходную вытяжку. Вытяжка насосом (2) через патрубок (3) подается на распреде-

лительное устройство (4), из которого она стекает в виде многочисленных струй на обогреваемые изнутри паром горизонтальные трубки (5) испарительной камеры (6). Закипающая вытяжка сильно вспенивается, образуя большую поверхность испарения. Для ускорения процесса выпаривания через кипящую вытяжку снизу с помощью вентилятора (7) прокачивается воздух, который, забирая влагу из вспенивающейся вытяжки, поступает в сепаратор (8).

Рис. 8.29. Схема пенного испарителя

Здесь, ударяясь о перегородку (9), воздух освобождается от капель вытяжки и обогащенный влагой выбрасывается в атмосферу через патрубок (10). Отделившиеся капли вытяжки из сепаратора (8) сливаются в рабочую емкость (1). Циркуляция вытяжки в установке проводится до требуемой конечной концентрации. Прошедшие между трубками капли вытяжки из испарительной камеры (6) через патрубок (11) направляются в рабочую емкость (1). Аппарат высокоэффективен, малоэнергозоемок, удобен в эксплуатации. Широко используется для упаривания водных извлечений в производстве плантаглюцида.

При сгущении водных извлечений целесообразно также применение многокорпусных вакуум-выпарных установок с многократным использованием тепла греющего пара, поскольку данная стадия наиболее энергозоемкая и затрачивается большое количество тепла.

Перспективным направлением в технологии концентрирования извлечений, обеспечивающей максимальное сохранение в них БАВ, является применение двухфазной газожидкостной системы в замкнутом цикле, где в качестве теплоносителя используют инертный газ, а в качестве другой фазы – концентрируемый раствор. При этом создается безрешетчатая циклонно-пенная ступень концентрирования и многосекционный блок охлаждения с регулятором уровня жидкости для каждой секции позволяющая решать задачу концентрирования растительных экстрактов при минимальных энергетических затратах. Компактная двухступенчатая установка, в которой тангенциальный подвод газа к активному объему зоны концентрирования осуществляют с помощью спиральной улитки, обеспечивает формирование динамического газожидкостного слоя в условиях весьма развитой поверхности контакта фаз и пониженных диффузионных сопротивлений. Преимуществами установки являются: интенсификация процесса концентрирования; значительная поверхность контакта фаз; отсутст-

вие контакта раствора, подаваемого в рабочую зону с поверхностью нагрева, что позволяет исключить не только накипеобразование, но и повысить степень концентрирования извлечений; незначительные габариты установки и простота обслуживания.

Альтернативным и экономичным методом концентрирования растворов являются мембранные технологии. Процесс осуществляют через фильтрующие осмотические мембраны под давлением без воздействия высоких температур и перемешивающих механических устройств, максимально сохраняя БАВ от разрушения. Применяя полимерные мембраны с разным диаметром пор, можно достичь разделения экстрактивных веществ на фракции по размеру частиц.

Высушивание вытяжек. Для высушивания растительных извлечений используют различные типы сушильной аппаратуры. Основной классификацией сушилок для получения фитопрепаратов является их разделение *по конструктивным признакам*: на барабанные, туннельные (коридорные), ленточные, шахтные, распылительные, камерные и др. Почти каждая из них может изготавливаться в различных вариантах:

- *по режиму работы* (периодического действия или непрерывные);
- *по направлению потоков* (противоточные, поточные и с перекрестными токами);
- *по устройству* естественной или искусственной циркуляции сушильного агента;
- *по организации сушильного процесса* (нормальный, с подогревом внутри камеры сушки, с промежуточным подогревом, с возвратом отработанного воздуха и др.);
- *по давлению в сушильной камере* (атмосферные, вакуумные, глубоковакуумные);
- *по роду сушильного агента* (воздух, инертные газы, водяной пар и др.);
- *по агрегатному состоянию высушиваемого продукта* (твердое, жидкое, пастообразное, пенообразное);
- *по способу подвода теплоты* (кондуктивные, радиационные, конвективные, высокочастотные);
- *по способу сушки материала* (контактные, конвективные и специальные).

Сушка в фитохимическом производстве осуществляется:

- при нагревании высушиваемых материалов теплоносителем через непроницаемую стенку, проводящую тепло (*контактная сушка*);
- путем непосредственного соприкосновения высушиваемых материалов с горячим газообразным теплоносителем, например, воздухом (*конвективная или воздушная сушка*);
- путем подвода или создания тепла инфракрасными лучами, токами высокой частоты, из замороженного состояния, в микроволновом поле и др. (*специальные способы*).

Обобщая сказанное, для сушки влажных материалов в настоящее время можно использовать различные методы, отличающиеся природой теплоагентов, принципами их подачи и конструктивными деталями сушилок. Выбор типа сушильной установки определяется свойствами высушиваемого материала, масштабами производства и целевым назначением.

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 может осуществляться в *распылительных сушилках* (рис. 8.30). Жидкое извлечение из сборника (1) с помощью вращающегося со скоростью 5-10 тыс. об/мин диска или механической форсунки (2) распыляется в виде мельчайших капель диаметром 10-50 мкм в сушильной камере (3). Снизу, навстречу оседающим каплям подается с помощью вентилятора (5) нагретый воздух с температурой около 150-200°C. Нагревание воздуха осуществляется в калорифере (4). Мельчайшие капли жидкости, обдуваемые со всех сторон горячим воздухом, в течение 0,01-0,04 секунды теряют влагу и осаждаются в виде порошкообразных частиц на дне камеры. При этом значительного разогрева материала не происходит благодаря большой удельной поверхности испарения, т.е. все тепло воздуха уходит на изменение агрегатного состояния влаги из капелек вытяжки. Температура высушиваемого материала не превышает 50-60°C. Сухой порошок удаляется из камеры с помощью специальных устройств (7), подается на шнек (8) и собирается в сборник (9). Отработанный воздух со значительным количеством (около 20%) высушенного материала в виде пыли поступает в систему рукавных фильтров (6), очищается и удаляется. Тканевые рукавные фильтры периодически стряхивают порошок на шнек. Полученный материал не требует дальнейшего измельчения и обладает

хорошей растворимостью. Поскольку процесс сушки осуществляется в течение долей секунды и перегрева материала не происходит, то его рекомендуют для термолабильных БАВ.

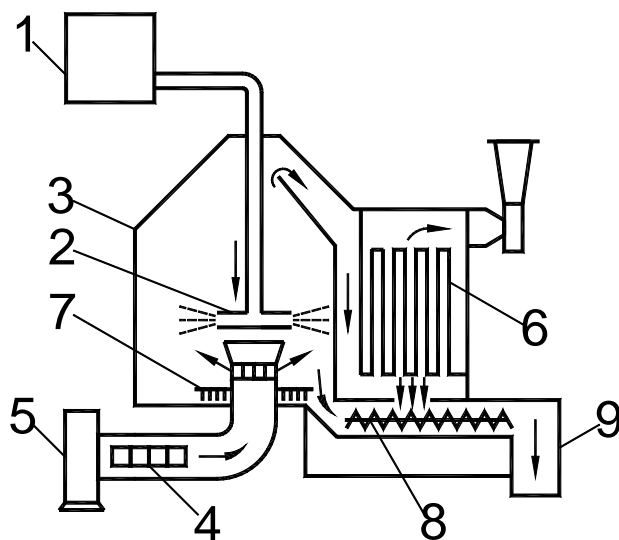


Рис.8.30. Схема распылительной сушилки непрерывного действия

В последние годы разработаны более совершенные конструкции распылительных сушилок, которые отличаются коническим дном сушильной камеры, где собирается высушенный материал. Дисковые распылительные форсунки диаметром 100-400 мм имеют специальный рельеф и вращаются со скоростью до 40 тыс. об/мин. Это способствует образованию микрокапель, которые высушиваются еще быстрее. Для диспергирования жидкости используют также форсунки, работу которых обеспечивает сжатый воздух. Использование таких форсунок упрощает распыление материала, но требует отсутствия в извлечении каких-либо механических примесей. Распылительные сушилки с дисками называют сушилками Краузе, а с форсунками – сушилками системы “Siccaton”.

Подача теплоносителя (воздуха или азота) может осуществляться и сверху над распылительным устройством по типу прямотока. Такой метод менее интенсивный по сравнению с типом противотока, но способствует более мягкому режиму сушки. В настоящее время широко применяют распылительные сушилки типа РСЛ, «Ангидро» и др.

Распылительные сушилки достаточно сложные и небезопасные в использовании аппараты, поскольку при их работе может создаваться взрывоопасная ситуация. Поэтому их работу стараются автоматизировать, а в качестве сушильных агентов использовать инертные газы.

По первой схеме высушивание может быть осуществлено и в *барабанных (вальцовых) вакуум-сушилках*. В этом случае вытяжку немного упаривают (чтобы на вращающихся вальцах образовался после высушивания достаточный слой сухого экстракта) и подают между вращающимися навстречу друг другу обогреваемыми изнутри вальцами. Снятую с вальцов корочку сухого экстракта затем размалывают в мельнице.

Вальцовые сушилki состоят из одного или двух барабанов (вальцов), которые медленно вращаются в корытообразной емкости, наполненной материалом, подлежащем сушке. В середине эти барабаны пустотелые и обогреваются паром, а вальцы лишь частично погружены в материал. При вращении упаренная вытяжка налипает на горячую полированную поверхность вальцов, выравнивается тонким слоем и сушится во время его вращения. Сухой материал толщиной 0,1-1 мм срезается ножом и с помощью шнекового транспортера (или другим способом) отводится из сушилki. Для сушки подобным способом применяют одновальцовые сушилki (рис.8.31а) с диаметром вальца от 600 до 1250 мм и длиной вальца от 1400 мм до 3200 мм. Двухвальцовые сушилki (рис.8.31б) выпускают с диаметром ротора от 320 до 1350 мм и длиной от 650 до 3100 мм. Скорость вращения барабана одновальцовой сушилki типа СОА можно регулировать от 3,9 до 9,5 мин.⁻¹, а скорость вращения роторов двухвальцовой сушилki типа СДА регулируют ступенчато: 4,2; 6,4; 8,5; 13 мин.⁻¹. Испарительная способность в вакуум-вальцовых сушилках достигает 70 кг испаряемой жидкости в час с 1 м² поверхности нагрева валков, что значительно выше, чем в полочных сушилках.

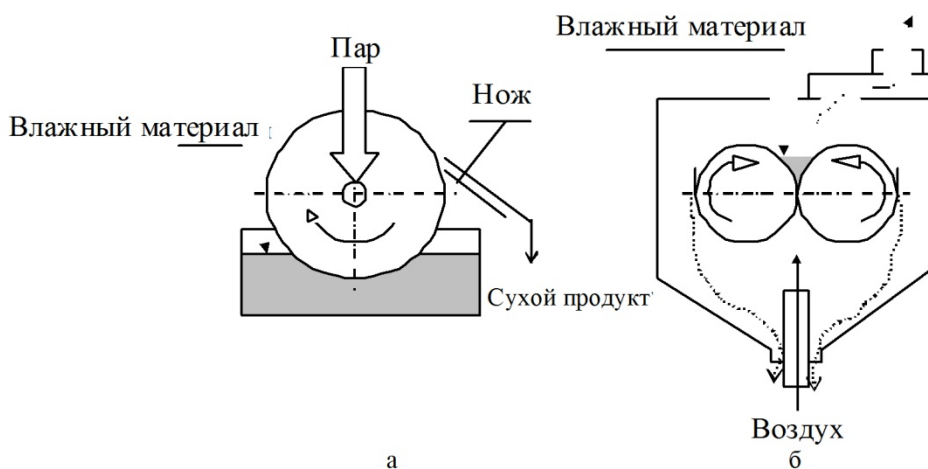


Рис.8.31. Схема одновальцовой (а) и двухвальцовой (б) сушилок.

Промышленностью выпускаются сушилки и с меньшим диаметром и длиной валцов, в герметичных корпусах, в которых можно создать вакуум и проводить сушку термолabileльных продуктов при низких температурах.

В фитохимическом производстве для высушивания полученных вытяжек также используют *аэрофонтанную сушилку*, схема работы которой представлена рис.8.32.

Основным элементом аппарата является коническая вставка (1) в камере (2). Горячий воздух подается в сушилку на уровне верхней части конуса по касательной, благодаря чему потоки воздуха закручиваются, вызывая силы, которые действуют на частички влажного материала, поступающего с помощью питателя (3). В середине конуса начинается сушка влажных частичек. Теряя влагу, частички из зависшего состояния начинают перемещаться вверх. При этом скорость движения частичек по мере высыхания не увеличивается, поскольку в верхней части конуса скорость воздуха уменьшается. Это дает возможность уменьшить путь частичек в процессе сушки. На выходе из конуса частички, которые полностью подсушились, выводятся из аппарата, а недосушенные подхватываются потоком свежего воздуха и возвращаются в процесс. Аэрозоль отработанного воздуха и высушенного материала, который образовывается в процессе сушки, выводится из аппарата и направляется в циклон. Обычно концентрация твердых частичек в аэрозоле составляет 2-4 г/м³. Отделенный от отработанного воздуха в циклонах материал возвращают в сушилку или смешивают с основной массой за пределами сушилки.

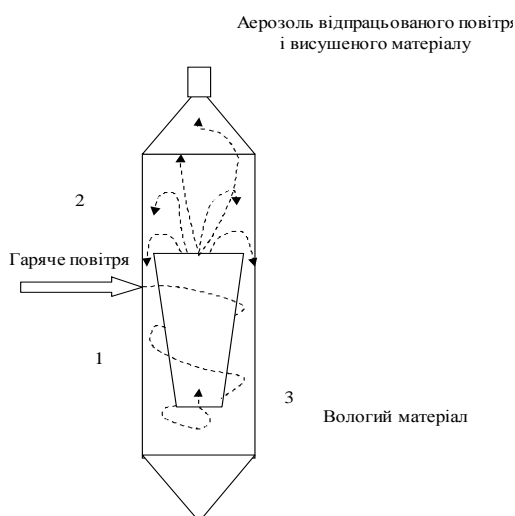


Рис.8.32. Схема работы аэрофонтанной сушилки

Основной недостаток аэрофонтанных сушилок – неравномерность сушки. Этот недостаток отсутствует в сушилках с псевдооживленным слоем.

Из жидкого состояния высушивание может проводиться также в **сублимационных (лиофильных, молекулярных) сушилках**. При этом вытяжку замораживают, помещают в сублимационную камеру, где создают глубокий вакуум. В таких условиях влага из замороженного материала сублимируется, т.е. испаряется, минуя жидкую фазу. Температура сушки в этом случае составляет 20-30°C. Полученный порошок очень легко растворяется, содержит все БАВ в неизменном виде. При сушке сублимацией в период охлаждения и замораживания (первый период) испаряется 5-20% влаги, в период непосредственно сушки (второй период) – 75-80% и при тепловой сушке (вакуумная досушка) удаляется 5-15% влаги. Продолжительность сублимационной сушки длительная и колеблется от 8 до 20 часов в зависимости от режима сушки.

На рис.8.33 представлена принципиальная схема вакуум-сублимационной установки периодического действия.

В сублимационной камере (1) размещены плиты (2), на которых установлены кюветы (3). В кюветы наливают вытяжку, которую подвергают сушке. Некоторые технологии предусматривают предварительное замораживание материала, который уже в измельченном состоянии загружают в кюветы.

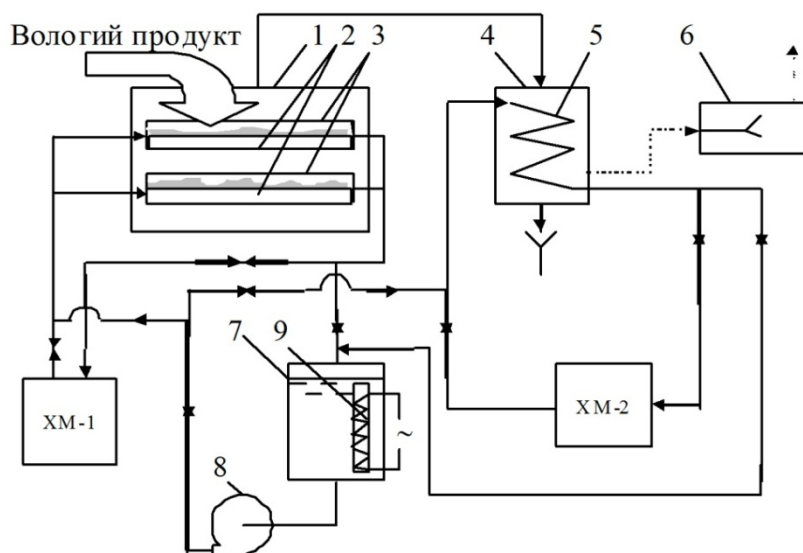


Рис. 8.33. Принципиальная схема вакуум-сублимационной установки периодического действия

Камеру герметизируют, включают холодильную машину ХМ-1, которая прокачивает хладоноситель через плиты (2). Вытяжка превращается в ледяной слой. Рассол от холодильной машины направляют в змеевик, погруженный в

жидкость в емкости (7) (на схеме линии соединения и змеевик не показаны) с целью охлаждения этого рассола до необходимой температуры, которая выше температуры сублимации. Сублимационную камеру соединяют с конденсатором (4), в котором размещен змеевик или другое теплообменное устройство (5). От холодильной машины ХМ-2 в змеевик начинают подавать рассол с температурой ниже, чем температура замороженного материала (температуры сублимации). Включают вакуум-насос (6) и создают глубокий вакуум в конденсаторе и в сублимационной камере (15...150 Па).

Рассол из емкости (7) насосом (8) начинают прокачивать через плиты. Поскольку температура рассола выше температуры замороженного материала, к материалу поступает тепло, которое необходимо для сублимации льда; температура льда при этом не изменяется. Охлажденный рассол возвращается в емкость (7), где его подогревают трубчатыми электронагревателями (9). Водяной пар из сублиматора поступает в конденсатор (4). Поскольку температура в конденсаторе ниже температуры в сублиматоре, то водяной пар создает на поверхности теплообменного устройства (5) слой льда. После окончания процесса сушки температуру рассола, который циркулирует через емкость (7), поднимают. Выключают вакуум-насос, холодильную машину ХМ-2. Затем через змеевик (5) с помощью насоса (8) прокачивают теплый рассол и размораживают слой льда на поверхности змеевика (5). Воду из конденсатора сливают. Из сублимационной камеры выгружают высушенный материал, а установку готовят к следующему технологическому циклу.

Ведущими производителями Германии, Италии, Японии, США, Китая и др. созданы новейшие конструкции лиофильных сушилок, которые оснащены автоматическими системами загрузки и разгрузки продукта, системой охлаждения жидким азотом, системой СІР, устройством для определения точки эвтектики, автоматической системой контроля технологических параметров.

По второй технологии высушивание проводят в **вакуум-сушильных шкафах**. Сгущенную вытяжку в виде тонкого слоя (0,5-0,8 см) помещают на противни и проводят сушку при температуре 50-60 °С и давлении 80-87 кПа (600-650 мм.рт.ст.), т.е. при вакууме. В результате получают очень рыхлую легкую массу в виде коржей, которые размалывают на мельнице. В полочных сушилках теплообмен осуществляется через слой экстракта, поэтому высушиваемый материал длительно подвергается воздействию высокой температуры и в

нижних слоях подвержен перегреву, что отражается на качестве сухих экстрактов. К недостаткам указанных сушилок также относится необходимость герметизации конструкции и относительная малая производительность.

Перспективным является использование **вибрационных полифункциональных аппаратов**, позволяющих проводить в едином рабочем объеме следующие технологические процессы: растворение, кристаллизацию, упаривание, фильтрацию, очистку экстрактов от остатков растворителя, кондуктивную сушку и измельчение в виброкипящем слое. Основными преимуществами данных аппаратов являются: отсутствие газового теплоносителя и перемешивающих устройств в рабочем объеме, минимальная потеря продукта за счет полной герметичности рабочего объема, сокращение времени технологического процесса, экологическая чистота, невысокие энергозатраты.

Стандартизация. Стандартизацию густых и сухих экстрактов проводят по органолептическим показателям, количественному содержанию действующих веществ, определяют тяжелые металлы, сухой остаток и микробиологическую чистоту. Также определяют потерю массы при высушивании, в густых экстрактах этот показатель должен составлять не более 25 или 30%; в сухих – не более 5%. Если указано в отдельных статьях, проводят определение остаточного содержания экстрагента, который использовался для приготовления экстракта. Если экстракт используется как готовый продукт, дополнительно определяют точность дозирования.

Хранение. Густые экстракты хранят в герметически укупоренной таре, не допускающей подсыхания, в защищенном от света месте. Сухие экстракты, отличающиеся большой гигроскопичностью, необходимо хранить в мелкоемких широкогорлых банках, герметически укупоренных, емкостью не более 100 г, в защищенном от света месте.

Номенклатура наиболее часто выпускаемых густых и сухих экстрактов приведена в таблице 8.3.

Таблица 8.3. Номенклатура густых и сухих экстрактов и их основные показатели

Наименование	Сырье и экстрагент	Основные сведения о препарате
Густые экстракты		

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Экстракт белладонны густой (Extr. Belladonnae spissum)	Листья; 20% спирт этиловый	Алкалоиды (1,4-1,6%). Спазмолитическое и болеутоляющее средство.
Экстракт валерианы густой (Extr. Valerianae spissum)	Корни и корневища; 40% спирт этиловый	Органические кислоты, валепотриаты. Успокаивающее средство.
Экстракт вахты трехлистной густой (Extr. Menyanthidis trifoliata spissum)	Листья трилистника водяного; кипящая вода	Гликозиды (мениантин и мениатрин), флавоны, гликозиды (рутин). Возбуждающее аппетит, желчегонное, антисептическое средство.
Экстракт мужского папоротника густой (Extr. Filicis maris spissum)	Высушенные корневища; эфир, дихлорэтан или четыреххлористый углерод	Папоротниковая и флавоаспидиновая кислоты, аспидиол, филицин. Для лечения тениидозов (инвазии бычьими и свиными цепнями), дифиллоботриоза, гименолепидоза.
Экстракт полыни густой (Extr. Absinthii spissum)	Трава; хлороформная вода	Абсинтин, анабсинтин, эфирные масла, витамин С, дубильные вещества. Возбуждающее аппетит (горечь).
Экстракт солодкового корня густой (Extr. Glycyrrhizae spissum)	Корни и корневища; 0,25% водный раствор аммиака	Глицирризиновая кислота (не менее 14%), флавоноиды и слизистые вещества. Отхаркивающее, противовоспалительное, противоязвенное средство.
Сухие экстракты		
С нелимитированным верхним пределом действующих веществ		
Экстракт алтейного корня сухой (Extr. Althaeae siccum)	Корень, 25% спирт этиловый, вода	Растительная слизь (до 35%). Отхаркивающее и противовоспалительное средство.
Экстракт крушины сухой (Extr. Frangulae siccum)	Кора; 70% этанол.	Производные антрацена (не менее 6%). Слабительное средство.
Экстракт ревеня сухой (Extr. Rhei siccum)	Корневища и корни; 30% этанол.	Производные антрацена (не менее 3%). Слабительное средство.
Экстракт сенны сухой (Extr. Sennae siccum)	Лист, 70% этанол	Антрагликозиды, хризофановая кислота, смолистые вещества. Слабительное средство.
Экстракт солодкового корня сухой (Extr. Glycyrrhizae siccum)	Корни и корневища; 0,25% водный раствор аммиака	Глицирризиновой кислоты (не менее 17%). Отхаркивающее, противовоспалительное, противоязвенное средство.
С лимитированным верхним пределом действующих веществ		
Экстракт белладонны сухой (Extr. Belladonnae siccum)	Листья; 20% спирт этиловый.	Содержание алкалоидов в пересчете на гиосциамин 0,7-0,8%. Список Б.
Экстракт горицвета сухой (Extr. Adonis vernalis siccum)	Трава, 25% спирт этиловый	Экстракт 1:1 При легких формах хронической недостаточности кровообращения, успокаивающее ЦНС, при неврозах.

8.6.3. 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. Различают *жидкие концентраты*, которые готовят в соотношении 1:2 и *сухие концентраты*, в которых соотношение 1:1. Это означает, что из 1 части по массе растительного материала получают две объемные части жидкого концентрата или 1 часть по массе сухого концентрата. При получении экстрактов в качестве экстрагента используют этанол низких концентраций (от 20 до 40%). Это объясняется стремлением приблизить концентраты по составу экстрагируемых веществ к аптечным водным извлечениям. Верхний предел концентрации этанола используют для консервации извлечений.

Технология получения *жидких концентратов* предусматривает те же основные стадии, что и при получении жидких экстрактов, а именно: получение вытяжки из лекарственного растительного сырья, очистка вытяжки. Для получения вытяжки чаще используют методы, в которых не применяют выпаривание (количество конечного продукта при этом будет выше). Очистка вытяжек сводится к отстаиванию и фильтрованию отстоявшейся вытяжки. Стандартизуют жидкие концентраты по тем же показателям, что и жидкие экстракты (содержание действующих веществ, содержание экстрактивных веществ (сухой остаток), содержание спирта или плотность, содержание тяжелых металлов).

Промышленностью выпускаются жидкие экстракты-концентраты (1:2) горьцвета, термопсиса, валерианы, алтея, пустырника и др.

Сухие концентраты отличаются от обычных сухих экстрактов тем, что содержание действующих веществ в них равно содержанию в исходном сырье, т.е. 1:1 (только для сухого концентрата ландыша оно равно половинному количеству 1:2). Следовательно, для приготовления настоев и отваров из сухих концентратов вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут одинаковое по массе количество сухого концентрата и растворяют в рассчитанном объеме воды. Сухие концентраты или «концентрированные сухие настои и отвары» в зарубежной фармацевтической литературе больше известны под названием «абстракты». Одна часть абстракта может отвечать одной (1:1) или 0,5 (1:2) части исходного лекарственного растительного сырья.

Сухие концентраты получают аналогично сухим экстрактам. Получение вытяжки проводят до полного истощения сырья, используя чаще высокоэффективные методы (для алтейного корня применяют мацерацию). Для очистки вытяжек применяют отстаивание и последующее фильтрование. Высушивание

может проводиться через стадию сгущения. В этом случае применяют все типы аппаратов, используемых для упаривания вытяжек. Последующее высушивание проводится в вакуум-вальцовых сушилках или вакуум-сушильных шкафах при 50-60°C. Если высушивание проводят без стадии сгущения, то применяют распылительные, сублимационные сушилки.

Наполнители, в качестве которых используют декстрин, молочный сахар или смеси, вводят во время размола высушенного экстракта. Стандартизацию сухих концентратов проводят по содержанию влаги и тяжелых металлов.

Изготавливают сухие концентраты (1:1) термопсиса, горицвета, наперстянки, корня алтея и др., которые входят в состав разных препаратов.

8.6.4. Комбинированные фитопрепараты

В последние годы выпускают *многокомпонентные фитопрепараты*, представляющие собой комбинацию извлечений из ЛРС и других лекарственных веществ. По данным некоторых исследователей такие препараты уже составляют около 20% от общей номенклатуры экстракционных средств. Например, жидкие экстракты (1:1) из цветков ромашки, цветков календулы, травы тысячелистника в соотношении 2:1:1 на 40 % спирте, под названием «Ротокан». Препарат «Кардиовален» включает жидкий экстракт желтушника, адонизид концентрированный, настойку валерианы из свежих корней и корневищ, жидкий экстракт боярышника, камфору, натрия бромид, спирт этиловый 95%, хлобутанолгидрат. Технология комбинированных фитопрепаратов сводится к смешиванию извлечений и растворению компонентов состава, а методы и оборудование для получения экстракционных составляющих не отличаются от уже рассмотренных. Благодаря многокомпонентности таких фитопрепаратов диапазон их применения значительно шире по сравнению с «классическими» экстракционными препаратами.

8.6.5. Масляные экстракты

Масляные экстракты или медицинские масла (*Olea medicata*) – это извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с использованием растительных или минеральных масел, поэтому комплекс экстрагируемых

веществ имеет липофильную природу. Они широко применялись в прошлых столетиях (масло беленное – из листьев белены, дурманное масло – из листьев дурмана и др.). Сейчас в медицинской практике используют масляные экстракты из травы зверобоя, листьев эвкалипта (хлорофилипт), масло мякоти плодов шиповника (*Extractum Rosae oleosum*), каротолин (*Carotolinum*), масло семян шиповника (*Oleum Rosae*), масло облепихи (*Oleum Hippophae*), масло аронии (из плодов аронии черноплодной) и др.

Получение масляных экстрактов в настоящее время проводят по двум основным схемам:

1. В качестве экстрагента применяют рафинированное, дезодорированное и подогретое до 60-70 °С растительное масло (подсолнечное, оливковое, кунжутное), которым настаивают (мацерируют) мелко измельченное сырье, получая масляный экстракт.

2. В качестве экстрагента используют летучие органические растворители (метиленхлорид, дихлорэтан, хлороформ, эфир, этанол 70% или сжиженные газы – диоксид углерода, хладоны) и получают концентрат липофильных комплексов, который купажируют (доводят до стандартных показателей) растительным маслом.

При экстрагировании маслами технологический процесс включает получение масляных извлечений (методом мацерации или противоточным способом в батарее перколяторов), их очистку (чаще путем фильтрации через друк-фильтры) и фасовку, маркировку и упаковку готового продукта.

При экстрагировании летучими растворителями технологическая схема состоит из экстрагирования сырья (циркуляционным, противоточным методом или экстрагированием сжиженными газами), удаления экстрагента (получения концентрата), купажирования, фасовки, маркировки и упаковки продукта.

При циркуляционном экстрагировании экстрагент из концентрата отгоняют под вакуумом, иногда добавляют воду для удаления остатков экстрагента и снижения температуры перегонки. При экстрагировании сжиженными газами, последние удаляют из концентрата за счет уменьшения давления в испарителе, в результате в испарителе получают концентрат, который подвергают купажированию маслом. При производстве масла шиповника купажирование не производится.

Стандартизацию масляных экстрактов проводят по содержанию действующих веществ, кислотному числу (содержанию свободных кислот), точность дозирования. Если указано в отдельных статьях, проводят определение остаточного содержания экстрагента, который использовался для приготовления экстракта.

Хранение. Масляные экстракты хранят в герметически укупоренной таре из темного стекла, в защищенном от света и прохладном месте.

Масляный экстракт зверобоя (*Extractum Hyperici oleosum*), **зверобойное масло** (*Oleum Hyperici*) предложен для лечения трофических язв голени.

Экстрагирование осуществляется в перколяторе, снабженном рубашкой. В рубашку подают горячую воду (55-65°C) и прогревают перколятор. В экстрактор загружают измельченную траву зверобоя в мешках из фильтр-ткани и закачивают подогретое до 60-65°C подсолнечное масло. Горячее настаивание проводят в течение 3 часов. После этого масло сливают, траву отжимают под прессом. Полученную масляную вытяжку фильтруют и используют для приготовления мазей на разных основах. Лечебный эффект зверобойного масла связан с фитонцидным действием содержащихся в растении производных диантрона, гиперидина и псевдогиперидина, а также флавоноидов, эфирного масла и смолистых веществ.

8.7. КОМПЛЕКСНАЯ ПЕРЕРАБОТКА ЛРС

Актуальной проблемой фитохимического производства является комплексная переработка растительного сырья. В пищевой, фармацевтической, эфиромасличной промышленности крайне неэффективно используется растительное сырье. Многотоннажные отходы производства после получения соков из плодов и ягод, эфирных масел и БАВ практически выбрасывают в отвал. Рациональное использование этих отходов позволит получать ряд БАВ и ценных пищевых продуктов из одного и того же объекта.

Ситуация, сложившаяся в последнее время на фармацевтическом рынке Украины и других стран СНГ, характеризуется ростом потребности фитохимических лекарственных средств на фоне уменьшения природных запасов ЛРС, частичного или полного отсутствия специализированных организаций для культивирования ЛРС и во многом обусловленном его нерациональным ис-

пользованием, при котором в отработанном растительном сырье остаются разные группы БАВ, отличающиеся физико-химическими свойствами и терапевтическими эффектами.

Повышение эффективности использования ЛРС может быть достигнуто совершенствованием технологии производства фитопрепаратов, использованием отходов для комплексной переработки, расширением ассортимента лекарственных форм или увеличением объема их производства.

Одним из направлений рационального использования сырьевых ресурсов и снижения себестоимости выпускаемых препаратов является разработка технологий комплексной переработки ЛРС, позволяющих из одного растительного объекта получать несколько фармакологически активных субстанций и лекарственных препаратов. При этом предусматривается соответствующая подготовка ЛРС с последующим экстрагированием экстрагентами разной полярности, например, вначале – сжиженными газами и легкокипящими органическими растворителями, затем спиртами или спирто-водными смесями, и водой или водными растворами неорганических веществ. Такая технология позволяет получать несколько комплексов: липофильные, содержащие эфирные и жирные масла; жирорастворимые витамины, стерины, жирные кислоты; тритерпеновые и стероидные сапонины; полифенольные соединения; гликозиды; высокомолекулярные соединения – полисахариды, белки и т.д.

В последние годы в ГНЦЛС (г. Харьков) разработаны технологии переработки ЛРС, позволяющие из отходов пищевой промышленности (жом плодов аронии черноплодной, плодов рябины обыкновенной, облепихи и томатов) путем последовательной экстракции растворителями различной полярности получать БАВ, на основе которых разработаны лекарственные препараты различного фармакологического действия. Так, на основе *аронии черноплодной* разработаны: масло Аронии (субстанция); мазь Аромелин; бальзам Аронии; густой экстракт Аронии и белково-полисахаридный комплекс; краситель, рекомендованный для применения в пищевой и фармпромышленности. Путем комплексной переработки *плодов рябины обыкновенной* выделены гидрофильный и липофильный концентраты; сорбилин – масляный каротиносодержащий препарат; суппозитории с маслом рябины. Из *семян томатов* получены белково-полисахаридная фракция и антисклеротический препарат Ликоперсикол. Ком-

плексный подход используется для получения препаратов из косточек винограда, листа эвкалипта, шалфея и др.

Таким образом, из одного вида сырья можно выделить субстанции различной химической природы, на основе которых создаются препараты разной фармакологической направленности и разрабатываются различные лекарственные формы: растворы, мази, суппозитории, капсулы, экстракты, гранулы, сиропы, биологически активные добавки, косметические средства.

Примером комплексной переработки сырья может служить получение препаратов из плодов шиповника и облепихи, при этом сырье разделяют на мякоть и семена и экстрагируют отдельно.

8.7.1. Препараты облепихи

Комплексная переработка плодов облепихи позволяет получать следующие препараты:

- сок из плодов облепихи
- масло из мякоти облепихи
- масло из семян облепихи, называемое облепиховым маслом
- концентрат витамина Р.

Сырьем являются зрелые плоды облепихи крушиновидной (*Fructus Hippophaë*), представляющие собой сочные ложные костянки, обычно называемые ягодами. Заготавливают плоды в начале зимы, после морозов они теряют терпкость и горечь, становятся кисловато-сладкими. Плоды сочные, оранжевые, содержат около 16% косточек, а в мякоти около 9% жирного масла. Плоды содержат каротин, витамины Е, С, В₁, В₂, F, органические кислоты, дубильные вещества, флавоновые гликозиды и другие БАВ.

Перечисленные препараты могут быть получены по трем технологическим схемам:

- Конечным продуктом по схеме 1 является препарат, носящий название «Масло облепиховое», получаемый экстрагированием подсолнечным маслом;
- По технологической схеме 2 экстрагирование мякоти плодов или отдельно семян ведут органическими растворителями.
- Схема 3 предусматривает экстрагирование сырья сжиженными газами (хладоном-12) по технологии, разработанной в ГНЦЛС (г. Харьков).

1. ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ОБЛЕПИХИ ЭКСТРАГИРОВАНИЕМ ПОДСОЛНЕЧНЫМ МАСЛОМ

Данная схема была разработана и внедрена на Бийском витаминном заводе (г. Бийск, Россия) и позволяет получать лишь два препарата.

Получение сока из плодов облепихи. Свежие или предварительно размороженные плоды облепихи транспортером подаются в дробилку, где в процессе дробления (без нарушения целостности семян) отделяют свободный сок, который удаляют насосом. Дробленые плоды загружают в специальные мешки из бельтинга или фильтр-сетки и помещают их в центрифугу на 35 – 40 минут. Отжатый сок из центрифуги поступает в сборник-отстойник, а сырой жом плодов облепихи направляется на сушку. При центрифугировании в сок переходит твердая фаза (5-10% сухих веществ) в виде тонкодисперсных взвешенных частиц плодовой мякоти. Выход сока составляет около 70%.

Очистка сока. При отстаивании сока в течение суток происходит его разделение на два слоя: нижний – осветленный и верхний – уплотненной мезги. После удаления слоя мезги осветленный сок направляют в сепаратор. Образующийся в сепараторе осадок (фуза) вместе с отделенной ранее мезгой направляется на сушку. Сепарированный сок после незамедлительной пастеризации направляется на стадию упаковки и маркировки.

Сушка сырого жома и мезги с фузом. Эти промежуточные продукты содержат около 50% воды, поэтому их подвергают сушке в вакуум-вальцовый сушилке до остаточной влажности 3-7%. При бережной сушке потеря каротиноидов за счет термического разложения не превышает 15%.

Экстракция сухого жома. Экстрагирование осуществляется в батарее перколяторов, снабженных рубашками, методом противоточной периодической экстракции. В рубашку подают горячую воду (55-65°C) и прогревают перколяторы. В первый экстрактор загружают сухой жом в мешках из фильтр-ткани и закачивают подогретое до 60-65°C подсолнечное масло. Горячее настаивание проводят в течение 1,5 часов. После загрузки жомом второго перколятора, закачивают масло через первый диффузор. Подобным образом проводится загрузка и настаивание во всех последующих перколяторах. Процесс экстракции осуществляется противотоком, т.е. по мере продвижения от первого до последнего экстрактора подсолнечное масло, растворяя жирное масло жома и находящиеся в нем каротиноиды, токоферолы и т.п., обогащается; одновременно в

обратном направлении уменьшается концентрация этих веществ и натурального масла в жоме.

Когда из последнего перколятора (спустя 24 часа) получают масляный экстракт, соответствующий требованиям АНД по содержанию каротиноидов и токоферолов, то первый экстрактор отключают, сливая отработанное масло, называемое «концевым» и выгружают шрот. «Концевое» масло поступает снова в питающий бак с подсолнечным маслом. В первый экстрактор загружают свежее сырье, на которое подают вытяжку из последнего, а свежее масло подают во второй перколятор. Следующую порцию готового продукта получают из первого перколятора. Последующие сливы готового продукта проводят из «головного» экстрактора, которым становится загруженный свежим сырьем, а свежий экстрагент подают в «хвостовой», содержащий самое истощенное сырье.

Получение облепихового масла. Каждый раз количество готового продукта, называемого «диффузионным» маслом, должно быть равно массе сырья в экстракторе. Масляные вытяжки объединяют и проводят стандартизацию: каротина и каротиноидов должно быть не менее 0,13-0,18%; токоферолов не менее 0,11%; хлорофилловых соединений не более 0,1%; кислотное число не более 14,5. Если экстракт содержит больше действующих веществ, то в него добавляют «концевые масла», т.е. проводят купаж. После этого экстракт фильтруют и фасуют во флаконы из темного стекла по 100 мл.

Выход облепихового масла составляет 80-85%, каротиноидов – 78-88%.

Препарат «Масло облепиховое» представляет собой маслянистую жидкость оранжево-красного цвета с содержанием суммы каротиноидов (в пересчете на β -каротин) не менее 1,8 г/л и кислотностью не более 14,5.

Недостатком технологии является не полное истощение сырья, в жоме остаются часть каротиноидов и витамины Р и Е.

Рекуперация масла. Отработанный жом удерживает до 50% подсолнечного масла, поэтому он поступает для отжима на шнековый пресс. В процессе работы пресса поддерживается температура в пределах 70-90°C для лучшего отжима масла. Масло, отжатое на прессе, называется отработанным. Оно очищается от взвешенных примесей на центрифуге и повторно используется для экстракции. Полученный отжатый жом, содержащий около 7-10% подсолнечного масла, остатки мякоти, каротиноидов, токоферолов, а также витамин Р, используют в животноводстве как поливитаминное средство.

2. ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ОБЛЕПИХИ ЭКСТРАГИРОВАНИЕМ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

Шнайдман Л.О. с сотрудниками предложил другую схему комплексной переработки плодов облепихи с применением органических экстрагентов. Эта схема включает следующие стадии:

Получение сока. Плоды облепихи сортируют, удаляя гнилые и некачественные, после чего их подвергают паровой бланшировке. По конвейеру ягоды подают в дробилку и вальцовый пресс для отжима сока. Сок поступает на специальный фильтр, предотвращающий попадание мякоти, а затем в сборник. Полученный сок передают в сепаратор для выделения масла, а из сепаратора – в смесители для очистки, где он смешивается с анионитом ЭДЭ-10 П в количестве 5% к массе сока и далее на фильтр-пресс. Из фильтр-пресса через сборники сок поступает на линию разлива.

Масло из мякоти облепихи из сепаратора поступает на нутч-фильтр, затем в сборник и на линию разлива во флаконы.

Сушка жом. Жом подается на вакуум-вальцовую сушилку для высушивания до содержания 90% сухих веществ. Сухой жом измельчают в дробилках и передают в сепаратор, где путем продувки воздухом отделяют семена от мякоти, а затем ведут их отдельную переработку.

Извлечение масла из мякоти плодов. Мякоть плодов измельчают в порошок и подвергают экстрагированию в циркуляционном аппарате, снабженном холодильником-конденсатором, испарителем и сборником. Экстракцию ведут 4-5 кратным количеством метиленхлорида при температуре около 40°C. В испарителе отгоняют растворитель, а масло из испарителя переводят в вакуум-аппарат для отгонки в среде углекислого газа (для защиты БАВ от окисления) остатков метиленхлорида при добавлении небольшого количества воды (для удаления экстрагента при более низкой температуре) при давлении 650-700 мм.рт.ст. под вакуумом. Из вакуум-аппарата масло перекачивают в сборник, откуда его направляют на расфасовку.

Извлечение масла из семян облепихи. Масло из семян выделяют отдельно из-за его специфических свойств. Семена измельчают в дробилке в порошок и подвергают циркуляционному экстрагированию хлористым метиленом. Остатки растворителя из экстракта отгоняют в вакуум-аппарате в присутствии воды под вакуумом, а масло через сборник отправляют на расфасовку.

Получение концентрата витамина Р. Из шрота мякоти плодов в экстракторе отгоняют хлористый метилен. Сухой шрот направляют на экстракцию 60% спиртом, добавляемым в 5-6 кратном количестве к массе сухого шрота. По окончании экстракции в испарителе отгоняют спирт, а густой концентрат подают в сборник, а далее – на вакуум-вальцовую сушилку и сушат до остаточной влажности не выше 5%. Сухой концентрат витамина Р стандартизуют и передают либо на расфасовку в виде порошка, либо для производства других лекарственных форм.

Использование шрота. Из шрота плодовой мякоти и семян отгоняют растворитель, подсушивают и направляют для расфасовки, используемой в животноводстве.

По схеме Шнайдемана при экстракции хлористым метиленом выход масла достигает 95%, а каротина – 96% вместо 80-85% и 78-88% соответственно при экстракции подсолнечным маслом.

3. ПОЛУЧЕНИЕ МАСЛА ОБЛЕПИХИ СЖИЖЕННЫМИ ГАЗАМИ

Сухой жом с влажностью не более 7%, получаемый в качестве отхода при производстве сока пищевой промышленности, измельчают до частиц толщиной 0,25 мм и экстрагируют сжиженным хладоном-12 (дихлордифторметаном) в специальной экстракционной установке в течение 3 часов при температуре 18-25°C под давлением 4,5 – 5,5 атм. при соотношении сырья к растворителю 1:5. После удаления экстрагента (путем уменьшения давления) полученный липофильный комплекс купажируют подсолнечным маслом до требований АНД. При этом выход готового продукта увеличивается на 10-15% по сравнению с выходом при экстракции подсолнечным маслом.

8.7.2. Препараты шиповника

Плоды шиповника (*Fructus Rosae*) являются поливитаминным сырьем. Мякоть плодов содержит аскорбиновую кислоту (3,22-10,84% на абсолютно сухую мякоть или 2,46-5,20% на абсолютно сухую массу плодов), витамины В₂, К, β - каротин (0,0097%), пектиновые вещества (до 4%), лимонную кислоту, сахара (до 23,93%), флавоноиды, обладающие Р-витаминной активностью (до 4%) и др. Семена содержат витамин Е (0,17-0,20%), каротин (0,01%) и жирное масло, состоящее из глицеридов линолевой, линоленовой, олеиновой кислот и твердых жирных кислот. Такое обилие ценных веществ в плодах шиповника является причиной того, что в настоящее время они подвергаются только комплексной переработке, которую проводят по разным технологическим схемам в зависимости от содержания аскорбиновой кислоты.

Плоды разных видов шиповника содержат различное количество аскорбиновой кислоты (от 0,1% до 5,2% на абсолютно сухую массу плодов). Из высушенных плодов с содержанием аскорбиновой кислоты не ниже 1% (1000 мг%) – Розы коричной, Розы иглистой, Розы даурской, Розы Беггера, Розы Федченко, получают препараты аскорбиновой кислоты. Плоды *Rosa canina* – Розы собачьей (распространенного на юге вида), с содержанием аскорбиновой кислоты 0,1-0,2%, используют для производства холосаса.

В ГНЦЛС (г. Харьков) разработана технология комплексной переработки плодов дикорастущих видов шиповника низковитаминных сортов. Предложенный подход переработки сырья позволяет значительно расширить сырьевую базу для получения БАВ и комплексов, лекарственных и лечебно-профилактических средств, ценных витаминизированных пищевых продуктов, ароматизаторов и кормовых добавок. В результате разработанной комплексной переработки плодов шиповника получают следующие препараты:

- ***Из плодов с содержанием аскорбиновой кислоты более 1% получают:*** 1) препараты аскорбиновой кислоты (сироп из плодов шиповника витаминизированный, жидкий и сухой экстракты и др.); 2) концентрат витаминов группы Р; 3) каротиноидный препарат; 4) концентрат витамина Е.

- ***Из плодов шиповника с низким содержанием витамина С (до 1%) получают:*** 1) холосас; 2) масло мякоти; 3) масло семян шиповника.

1. ПЕРЕРАБОТКА ПЛОДОВ ШИПОВНИКА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Препараты аскорбиновой кислоты. После сортировки целые сухие плоды шиповника направляют в экстракционную батарею (или диффузионный аппарат системы Гузенко), работающую по принципу противотока. Экстрагирование ведут горячей водой при 70-75°C. Продолжительность цикла экстракции не должна превышать 60 мин. За это время получают 10-ти кратное количество вытяжки с 6-8% сухих веществ и до 95% аскорбиновой кислоты (от находящегося в исходном сырье). Из вытяжки удаляют пектиновые вещества, добавляя сухой фермент пектиназу (*Aspergillus niger*) в количестве 1-1,2%. Ферментацию проводят 8-12 часов. Полученную вытяжку фильтруют и упаривают в вакуум-выпарном аппарате до 50-55% сухих веществ и 3-5% аскорбиновой кислоты. Этот нестойкий концентрат перерабатывают на: 1) сухой концентрат; 2) спиртоочищенный жидкий концентрат; 3) сироп шиповника. Из сырого жома после экстракции получают концентрат витаминов группы Р.

Получение сухого концентрата. Водный концентрат высушивают в распылительной сушилке. Продолжительность сушки 0,02-0,03 с. Сухой концентрат – порошок желтоватого цвета, кисловатого вкуса, содержание влаги не более 7%, аскорбиновой кислоты не менее 2,2%. Порошок гигроскопичен, поэтому его герметически укупоривают. Концентрат используют для получения таблеток.

Спиртоочищенный жидкий концентрат. Его получают после обработки водного концентрата 96% спиртом для удаления от белковых веществ при температуре 60-65°C (при соотношении спирт – концентрат – 2:1). Образующийся осадок отделяют на фильтр-прессе, фильтрат упаривают и после охлаждения расфасовывают.

Препарат представляет собой подвижную жидкость темно-бурого цвета, кислого вкуса, содержащую не менее 2,2% аскорбиновой кислоты и не менее 65% сухих веществ. Хранится при температуре не выше 12°C (при более высокой температуре возможно брожение). Срок хранения 4 мес.

Сироп шиповника витаминизированный (*Sirupus fructi Rosae*). Вырабатывается из водного концентрата и инвертированного сахарного сиропа (для стабилизации аскорбиновой кислоты). В эмалированном реакторе с паровой рубашкой смешивают сахарный песок, воду и лимонную кислоту (или винную) при температуре 90°C в течение 30-40 мин. За это время около 30% сахара инвертируется. Инвертированный сахар фильтруют, смешивают с концентратом шиповника и подают на расфасовку по 100 и 200 г.

Препарат представляет собой красновато-коричневую сиропообразную жидкость без взвешенных частиц, сладкого вкуса с запахом плодов шиповника. Сухих веществ 71-73%, аскорбиновой кислоты не менее 1 мг/мл, сахара не менее 50%, плотность 1,37. Хранить при температуре не выше 21°C.

Концентрат витаминов группы Р. Остающийся при получении концентрата витамина С сырой жом (с влажностью 68-73%) подают на вторичную экстракцию в аппарат Гузенко. Экстракция проводится в течение 1,5-2 час кипящей водой (98-99°C). Полученную вытяжку фильтруют и сгущают до 30-40% сухих веществ. Затем сушат в вакуум-вальцовой сушилке. Длительность сушки 8-10 с. Полученный порошок, содержащий 20-22% веществ, обладающих Р-витаминной активностью. Из этого порошка готовят таблетки по 0,5 г с содержанием 25 мг витамина Р.

Каротиноидный препарат. Каротолин. Жом, оставшийся после вторичной экстракции в аппарате Гузенко, высушивают в барабанной сушилке до 6-8% влаги. В сухом жоме каротиноиды не стойки, поэтому он немедленно поступает в сепаратор, где его разделяют на мякоть и семена. Сухая мякоть далее может быть переработана по трем схемам: 1) экстракцией растительным маслом; 2) экстракцией органическими растворителями; 3) экстракцией сжиженными газами.

Для экстракции растительным маслом применяют подсолнечное или соевое (последнее лучше, т.к. оно содержит природные антиоксиданты – γ - и – δ -токоферолы). Экстракцию маслом ведут методом мацерации в соотношении 1:2. Полученный препарат представляет собой масло оранжевого цвета в тонком слое со специфическим запахом и вкусом. Проводят стандартизацию препарата по кислотному числу и содержанию каротиноидов.

Экстракцию органическими растворителями (рис. 8.29.) проводят в вертикальном шнековом экстракторе (1), в который загружают сухую мякоть и навстречу ей непрерывно подают экстрагент. Для экстрагирования используют метиленхлорид или дихлорэтан. Истощенный шрот поступает на рекуперацию экстрагента в шнековый испаритель (2), обогреваемый паром. Пары экстрагента конденсируются в холодильнике (3) и в виде конденсата направляются в сборник (4). Шрот, освобожденный от экстрагента, с помощью шнека (5) выгружается в сборник отходов. Вытяжка, насыщенная каротиноидами подается в вакуум-выпарную установку (6), где после удаления экстрагента получают пастооб-

разный концентрат каротиноидов с содержанием каротиноидов до 1,2%, который купажируют маслом до стандартного содержания каротиноидов.

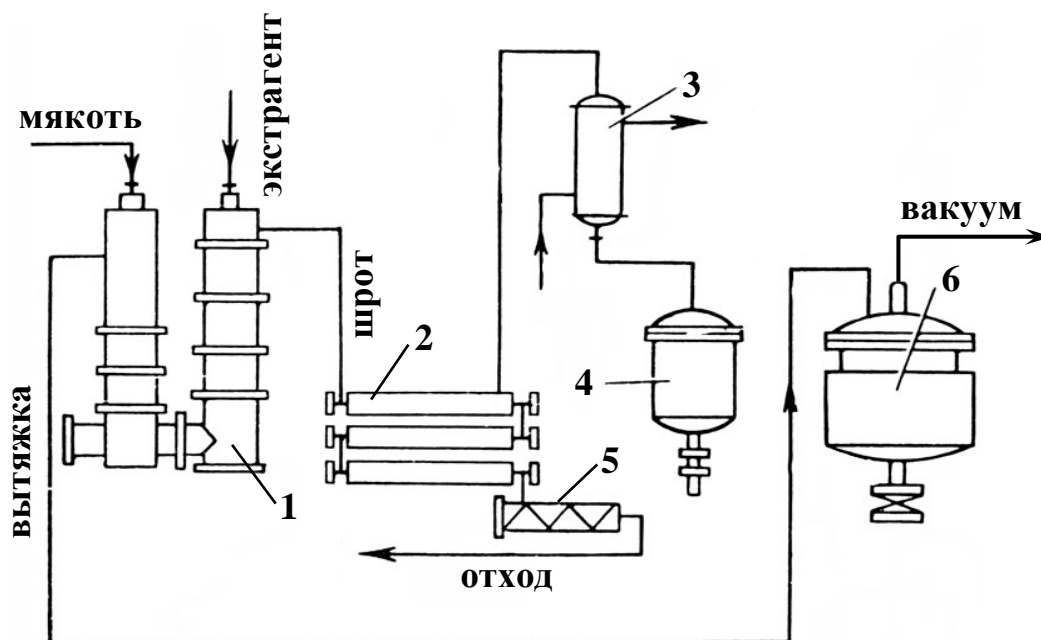


Рис. 8.29. Схема получения каротина из мякоти плодов шиповника

Экстрагирование сжиженными газами. Согласно предложенной схеме сухая мякоть плодов шиповника, измельченная комбинированным способом (сначала на молотковой или дисковой, затем на валковой дробилках) до толщины лепестка 0,1-0,2 мм, экстрагируется хладоном-12 в течение 3-х часов при температуре 18-25°C под давлением 4,5-5,5 атм. и соотношении сырья к растворителю 1:5. После удаления экстрагента (путем уменьшения давления) полученный липофильный комплекс купажируют подсолнечным маслом. Использование предложенной технологии в производстве каротина позволило увеличить выход на 10-15%, а также расширить сырьевую базу за счет использования низкокаротиноидного сырья.

Полученный одним из приведенных способов каротин представляет собой маслянистую жидкость оранжевого цвета со специфическим запахом и вкусом. Кислотное число не более 3,5; содержание каротиноидов в пересчете на β -каротин не менее 1,2 г/л. Выпускают во флаконах по 100 мл.

Концентрат витамина Е (масло семян шиповника). Отделенные от мякоти семена поступают в дробилку и далее ведут переработку по двум описан-

ным схемам: экстрагированием с помощью органических растворителей и экстрагированием сжиженными газами.

Полученные препараты шиповника должны соответствовать требованиям АНД.

2. ПЕРЕРАБОТКА ПЛОДОВ ШИПОВНИКА С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Масляные экстракты шиповника получают из сухого жома, являющегося отходом производства витаминов С и Р из плодов шиповника. Сухой жом представляет собой смесь мякоти и семян плодов шиповника, которые перерабатывают отдельно. Из мякоти получают масляный препарат каротоллин (*Carotolinum*); из семян шиповника – масло шиповника (*Oleum Rosae*).

Каротиноиды быстро разрушаются при хранении сухого жома, поэтому его немедленно подвергают переработке. Сухой жом подают в сепаратор, где потоком продуваемого воздуха происходит разделение на мякоть и семена.

Каротоллин из сухой мякоти может быть получен по трем схемам: 1) экстракцией растительным маслом, 2) экстракцией органическим растворителем (дихлорэтан, метилен хлорид), 3) экстракцией сжиженными газами, описанными выше.

Масло шиповника получают экстракцией органическими растворителями или сжиженными газами из сухих семян плодов шиповника, которые измельчают в дробилке до размера частиц 0,25 мм. Измельченные семена и подают в экстрактор циркуляционного аппарата типа Сокслета. Экстракцию проводят дихлорэтаном или метиленхлоридом, который подают на сырье. Экстрагент поступает в куб установки через сифон. Образующиеся в кубе пары поступают в холодильник-конденсатор, из которого конденсат непрерывно сливается на сырье. После полного истощения сырья экстрагирование прекращают, извлечение из куба подают в вакуум-выпарной аппарат, где полностью удаляют экстрагент под вакуумом, а полученное масло шиповника сливают через нижний штуцер аппарата в сборник, где отделяют стерины. Для этого сгущенный экстракт выдерживают при температуре 10-12⁰С, при которой стерины переходят в твердое состояние и центрифугируют. Для удаления следов метиленхлорида в конце отгона добавляют этиловый спирт, который полностью отгоняют. При соответствии всем показателям масло шиповника отфильтровывают и подают на расфасовку. Препарат

должен выдерживать испытания на чистоту – не содержать следов хлороформа, метиленхлорида, дихлорэтана.

В ГНЦЛС (г. Харьков) предложено экстрагирование с помощью сжиженного газа (хладон 12). Для этого высушенные семена измельчают комбинированным способом: сначала на молотковой или дисковой, затем на валковой дробилках до толщины лепестка 0,1-0,2 мм. Экстрагирование проводят по схеме, аналогичной приведенной на рис. 8.29. В этом случае купажиrowание подсолнечным маслом не проводят.

Полученное одним из приведенных способов масло шиповника – маслянистая жидкость бурого цвета с зеленоватым оттенком, горьковатого вкуса и специфического запаха. Кислотное число не более 5,5. Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β -каротин не менее 0,5 г/л, содержание α - и β -токоферолов не менее 0,4 г/л. В случае получения масла шиповника с содержанием суммы каротиноидов ниже требований АНД, допускается добавление каротина микробиологического. Выпускают во флаконах по 100 мл.

8.8. НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ

8.8.1. Полиэкстракты

В современной технологии фитопрепаратов известны так называемые **полиэкстракты** (полифракционные экстракты) — суммарные препараты, полученные путем последовательного экстрагирования ЛРС несколькими растворителями, например, с повышающейся полярностью. Из полученных извлечений экстрагент отгоняют, остатки сушат, порошки смешивают и получают полиэкстракт. Соединяя фракции сухих веществ можно отказаться от тех или иных фракций или искусственно увеличить в смеси количество наиболее активных фракций, создавая тем самым более эффективные препараты. Последовательное использование спиртоводных смесей различной концентрации, органических экстрагентов и растительных масел позволяет также из одного вида растительного сырья получать несколько препаратов – настойки, густые и сухие экстракты, а также масляные экстракты.

Впервые полиэкстракты были предложены Г.Я.Коганом, который успел разработать технологию только одного препарата полифракционного типа – экстракт коры крушины. Сегодня данное направление успешно развивается в

России. В результате проведенных исследований российскими учеными (г. Санкт-Петербург) предложен метод переработки лекарственного сырья, позволяющий на стадии экстрагирования извлечь природные комплексы липофильных и гидрофильных БАВ. Этот способ экстрагирования ЛРС основан на использовании систем несмешивающихся растворителей различной полярности – двухфазными системами экстрагентов (ДСЭ). Наиболее важной особенностью двухфазной экстракции (ДЭ), отличающей ее от других методов экстрагирования, является то, что в контакт с растительным материалом одновременно вступают два экстрагента, каждый из которых в отдельности способен извлекать либо гидрофильные, либо липофильные соединения. Такая технология позволяет быстро и с высокой эффективностью проводить комплексную переработку сырья и получать за одну технологическую стадию два продукта (извлечения) с высоким содержанием БАВ.

В качестве компонентов двухфазных систем используются растительные масла и водно-органические смеси различных концентраций. В состав водно-органической фазы входит растворитель, смешивающийся с водой (этанол, пропиленгликоль, полиэтиленоксиды, диметилсульфоксид). Применение двухфазной экстракции дает возможность значительно увеличить концентрацию липофильных БАВ в масляных извлечениях по сравнению с экстракцией только маслом, для производных хлорофилла – в 5-6 раз и более, для суммы каротиноидов в 2-3 раза. При этом выход липофильных БАВ в масляные извлечения достигает в случае производных хлорофилла 80-85% и суммы каротиноидов – 60-70%, что имеет большое практическое значение, так как именно в технологии масляных экстрактов трудно достигаются такие высокие выходы. При этом длительность процесса экстракции сокращается в 1,5-2 раза. Независимо от вида сырья на массоперенос липофильных веществ в масляную фазу в значительной мере влияют соотношение объемов водно-органической и масляной фаз, а также природа полярной фазы, которая в двухфазной системе экстрагентов обеспечивает процессы, предшествующие массопередаче липофильных веществ из сырья, а именно – проникновение экстрагента в сырье, смачивание и десорбцию. Метод двухфазной экстракции по эффективности извлечения гидрофильных БАВ не уступает экстракции водно-спиртовыми и водно-органическими растворителями, традиционно применяемыми в производстве суммарных фитопрепаратов. Так, при экстракции ДСЭ травы зверобоя и цвет-

ков календулы, полученные российскими учеными спирто-водные извлечения по показателям качества не отличаются от настоек, изготовленных традиционными методами, и соответствуют требованиям нормативной документации. Выход действующих веществ составляет 60-70%. Аналогичные результаты получены при экстракции ДСЭ плодов рябины и шиповника, травы сушеницы. При переработке бурых водорослей выход и качественный состав гидрофильных продуктов (маннита и альгината натрия), получаемых по промышленной технологии и при экстракции ДСЭ, практически не отличаются.

Кроме того, предложен метод экстрагирования растительного сырья двухфазными системами растворителей в присутствии ПАВ. Это одно из перспективных направлений в развитии теории и практики двухфазной экстракции. Создавая определенное соотношение используемых ПАВ в составе ДСЭ, можно осуществлять направленный процесс экстрагирования комплекса действующих веществ из растительного материала. Такая технология переработки сырья при определенном соотношении ПАВ позволяет получить «эмульсионные» экстракты, которые могут использоваться как основа для мягких лекарственных форм и косметических средств или как готовая лекарственная форма. Методом «эмульсионной» экстракции были получены масляные экстракты зверобоя, ламинарии и сушеницы. Простое аппаратное оформление, невысокая трудоемкость и экономичность обуславливают перспективность внедрения двухфазной экстракции в производство фитопрепаратов.

8.8.2. Фитомикросферы

Фитомикросферы (сфероиды природных действующих компонентов) – это перспективная лекарственная форма из ЛРС, которую получают новым для фитопроизводства способом.

Многоэтапный технологический процесс приготовления фитомикросфер на начальной стадии предусматривает получение экстракта из лекарственных трав. Затем следует адсорбция БАВ микропористой целлюлозой. В качестве основы для микросфер используется эластичная растительная целлюлоза, обладающая высокой поверхностной активностью и мно-



жеством пор, что способствует максимальному адсорбированию из жидкой среды действующих веществ и быстрому их освобождению при применении. Далее обеспечивается полное освобождение от воды и спирта путём испарения при низких температурах и собственно формирование микросфер. В результате довольно длительного и сложного процесса получают сухие сферические гранулы – фитомикросферы. Полученные фитомикросферы стабильны, практически не содержат влаги (менее 5%).

Метод фитомикросферирования применяется французской фармацевтической лабораторией Groupe Michel Iderne для производства таких препаратов, как Витавин+, Гинкго билоба+, Оптимакс+, Эхинацея+, Интросан, Идерм-Актив, Инвадерм, Стрессион, Клюквофит.

Таким образом, научные исследования в области создания препаратов растительного происхождения, развитие и совершенствование фитохимического производства позволят расширить номенклатуру природных лекарственных средств, отвечающих мировым стандартам, и направленных не только на обеспечение эффективного лечения, но и повышение качества жизни человека.

ГЛАВА 9. МАКСИМАЛЬНО-ОЧИЩЕННЫЕ И ПРЕПАРАТЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

9.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Новогаленовые или **максимально очищенные препараты (МОП)** – это группа фитопрепаратов, содержащих в своем составе комплекс действующих веществ в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденных от сопутствующих веществ.

Новогаленовые препараты существенно отличаются от галеновых препаратов практически полным отсутствием балластных и сопутствующих веществ, поэтому по своему фармакологическому действию они приближаются к химически чистым веществам. Глубокая очистка извлечений и выделение индивидуальных БАВ позволяет повысить их стабильность, значительно уменьшить побочные эффекты и применять для инъекционного введения. Кроме того, в отличие от галеновых препаратов, которые часто стандартизуют по экстрактивным веществам, новогаленовые препараты выпускают стандартизованными биологическими или химическими методами по действующим веществам. С галеновыми препаратами их роднит сложность комплекса действующих веществ.

История новогаленовых препаратов насчитывает немногим более 200 лет. Так в 1806 г. аптекарь Сертюрнер получил из опия морфин, а в 1816 г. Гизе впервые выделил из хинной коры хинин. В конце XIX века в Германии был предложен первый препарат под названием «Дигипурат», полученный из листьев наперстянки пурпурной. В создании и развитии промышленного производства новогаленовых препаратов существенная роль принадлежит ряду научно-исследовательских институтов. Так для изучения и разработки фитопрепаратов в Москве в 1920 году был организован Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ВНИХФИ), а в 1931 году – Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР). По этому направлению была создана целая сеть научно-исследовательских институтов: в Харькове – ХНИХФИ (ныне ГНЦЛС), в Тбилиси – Институт фармакохимии им. К.Г. Кутателадзе, в Ташкенте – Институт химии растительных веществ, в Ленинграде и др. В 1923 году была разработана и внедрена в практику технология получения первого максимально-очищенного

препарата «Адонилен», а затем предложены методы приготовления таких препаратов, как «Гиптален», «Дигинорм», «Франгулем», «Секален» и т.д.

9.2. ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА

Все новогаленовые препараты можно разделить на 2 группы: суммарные препараты и препараты индивидуальных веществ. Технология их получения характеризуется резко выраженным индивидуальным подходом, обусловленным характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих им веществ, а также характером получаемого препарата. Процесс получения индивидуальных веществ более сложный и многоступенчатый, главным образом, на стадиях их выделения и очистки.

Общая технологическая схема получения МОП имеет следующую последовательность:

- Подготовка ЛРС и подготовка выбранного экстрагента.
- Экстрагирование сырья.
- Очистка полученного извлечения (предварительная и глубокая очистка).
- Концентрирование извлечения.
- Получение комплексного (суммарного) препарата.
- Выделение высокоочищенных индивидуальных веществ.
- Стандартизация готового продукта.
- Упаковка и маркировка продукта.

Природное сырье, как источник лекарственных веществ, обладает по сравнению с реакционными массами, полученными при органическом синтезе лекарственных веществ, рядом особенностей, делающих процесс выделения индивидуальных соединений высокой степени чистоты весьма сложным. Так как растительное сырье имеет свои отличительные признаки, которые характеризуются следующими свойствами: непостоянством количественного, а часто и качественного состава веществ, зависящего от места произрастания, климатических условий года, способа уборки растительного сырья, условий его сушки, степени загрязненности микрофлорой; наличием химических соединений, родственных основному выделяемому веществу по химическим свойствам и структуре, но резко отличающихся по биологическому действию; ограниченной хи-

мической стабильностью многих природных соединений; способностью легко подвергаться воздействию ферментов и микроорганизмов. Все эти особенности растительного сырья поставили перед исследователями и производителями задачу создания новой технологии выделения лекарственных веществ из первичных экстрактов лекарственного сырья. В рамках такой технологии можно извлекать в чистом виде не одно какое-либо вещество, а несколько, причем осуществлять это с хорошим выходом, с минимальными затратами растворителей и энергоносителей.

Первоначально индивидуальные вещества получают с использованием экстракционной технологии, основанной 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.

На стадии экстрагирования растительного сырья особое внимание обращают на выбор экстрагента и метод экстрагирования. Экстрагент подбирают экспериментально с учетом избирательности (селективности), т.е. чтобы он максимально извлекал комплекс действующих веществ и минимально – балластные вещества. Экстрагент также должен быть хорошим десорбентом. Именно этим объясняется применение смеси растворителей. При получении новогаленовых препаратов наряду с широко применяемыми экстрагентами (этанол, вода) используют водные растворы кислот, солей, смеси этанола с хлороформом или метиленхлоридом и др.

При выборе метода экстракции стремятся с наименьшей затратой времени и экстрагента получить концентрированные, т.е. обогащенные действующими веществами, извлечения. Наиболее широко в производстве МОП применяют противоточную экстракцию, мацерацию с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием, циркуляционное экстрагирование (если используют легколетучие экстрагенты). Иногда сырье перед экстрагированием специально обрабатывают (ферментация, при производстве дигитоксина). Затем из полученного извлечения удаляют экстрагент упариванием в роторных испари-

телях, в которых вытяжка подвергается кратковременному контакту с поверхностью теплоносителя при глубоком вакууме (остаточное давление 1333,22–1999,83 Н/м²). Для уменьшения потерь органического растворителя охлаждение паров осуществляют рассолом. Далее проводят предварительную, а затем глубокую (максимальную) очистку извлечения и выделяют индивидуальные вещества.

9.3. СПОСОБЫ ОЧИСТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

На стадии очистки извлечения подвергают последовательной обработке, целью которой является очистка и выделение комплекса действующих веществ в нативном состоянии или индивидуальных БАВ, свободных от сопутствующих веществ. Приемы и способы очистки БАВ весьма разнообразны и индивидуальны. Необходимость применения конкретного метода зависит от начальных свойств извлечения (вязкости, концентрации продукта, наличия примесей и нежелательных нерастворимых веществ), а также от требуемой степени чистоты и конечной формы продукта (кристаллическое вещество, его концентрированный раствор, высушенный порошок и т.д.). Последовательность стадий очистки и выделения при получении высокоочищенных БАВ выглядит обычно следующим образом:

1. Отделение нерастворимых веществ. Для этой цели обычно используют фильтрование, центрифугирование, седиментацию, декантацию, денатурацию белковых веществ и высаливание.

Для очистки извлечений часто используют денатурацию белков, которую проводят посредством температурного воздействия, УФ-облучения, озвучивания ультразвуком и другими методами.

2. Максимальная очистка БАВ. На стадии очистки БАВ обычно происходит отделение примесей, а также дальнейшее концентрирование продукта. В этом случае чаще всего используют замену растворителя, фракционное осаждение действующих или балластных веществ, экстракцию в системах жидкость-жидкость, разделение с помощью мембран, различные сорбционно-хроматографические методы.

3. Окончательная очистка и выделение высокоочищенных БАВ. В рамках такой технологии обычно применяют фракционное осаждение, кристаллизацию, сушку распылением, сушку лиофилизацией (вымораживанием).

9.3.1. Осаждение БАВ из растворов

Осаждением называют процесс, в котором добавление определенных реагентов или изменение физико-химических условий вызывает выпадение растворенного вещества (чаще всего белка, ВМС) в осадок. Наиболее часто для процесса осаждения используют соли (в этом случае процесс называют высаливанием) либо органические растворители, а также методы, основанные на изменении температуры или pH раствора, добавлении высокомолекулярных полимеров и др.

Высаливание. Известно, что растворимость белков в растворах солей ниже, чем в чистой воде. Добавление соли к раствору белка приводит к тому, что при определенной концентрации соли растворимость белка становится ниже его концентрации в растворе, и белок начинает выпадать в осадок. Степень осаждения белка зависит от его исходной концентрации в растворе, концентрации соли и свойств системы. На этом явлении основан процесс высаливания белков. Он связан с усилением ориентации диполей воды ионами солей, что приводит к разрушению гидратного слоя вокруг молекул белка и его коагуляции. Так, при добавлении к вытяжке раствора электролита образующиеся ионы электролита гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера. Исчезает защитный гидратный слой молекул биополимера. Наблюдается слипание частиц и осаждение биополимера.

Необходимо учитывать и тот факт, что различные соли обладают разными высаливающими свойствами. Еще в 1389 году Гофмейстер отметил, что наиболее эффективно белки осаждаются в присутствии солей с многозарядными анионами и катионами. Ряды ионов Гофмейстера (или лиотропные ряды), в которых ионы расположены примерно в порядке уменьшения высаливающей способности, выглядят следующим образом:

Анионы: цитрат, тартрат, F^- , $H_2PO_4^-$, CH_3COO^- , BrO_3^- , Cl^- , ClO_3^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- , CNS^- .

Катионы: Th^{4+} , Al^{3+} , H^+ , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} , NH_4^+ , K^+ , Na^+ , Li^+ .

Наиболее часто для проведения высаливания используют сульфат аммония (благодаря его высокой растворимости в воде и низкой стоимости), реже – хлорид натрия. Концентрация соли обычно близка к концентрации насыщения и для сульфата аммония составляет 70-75 г на 100 мл высаливаемого раствора. Соль добавляют в сухом виде, небольшими порциями, при постоянном перемешивании, чтобы избежать образования локальных зон с повышенной концентрацией соли. После добавления расчетного количества соли осадок образуется не сразу, а в течение некоторого времени – от 30 мин до нескольких часов.

Различные белки выпадают в осадок при разных концентрациях соли в растворе, в связи с этим процесс высаливания используют не только для выделения БАВ, но и для их очистки от нежелательных примесей. В осадках, полученных при высаливании, содержится от 25 до 80% соли, поэтому их необходимо подвергать дополнительной очистке (например, с помощью электродиализа).

Осаждение органическими растворителями. Осаждение биополимеров органическими растворителями, проводимое при охлаждении – один из распространенных способов концентрирования растворов, содержащих белки, слизи, пектины. При добавлении к полученному извлечению органического растворителя (этанола, метанола, изопропанола, ацетона и др.) снижается диэлектрическая постоянная среды. При этом, как при высаливании, разрушается гидратная оболочка белка, и он выпадает в осадок. Концентрация растворителя, необходимая для осаждения разных белков, также различается, что позволяет проводить их фракционирование. На процесс осаждения БАВ органическими растворителями существенно влияет температура. В большинстве случаев этот процесс проводят при температуре от 0 до 5°C; для этого водное извлечение охлаждают до 1-2°C, а растворитель – до (-10) – (-15)°C с учетом того, что при смешивании воды со спиртом смесь нагревается. Повышение температуры приводит к денатурации многих БАВ, так как их термолабильность при добавлении органических растворителей сильно возрастает.

Такой способ осаждения БАВ имеет ряд преимуществ перед высаливанием, в частности возможность регенерации растворителей, что положительно сказывается на экономических показателях технологического процесса. Недостаток процесса заключается в том, что применяемые реагенты сравнительно дороги, огнеопасны и весьма ядовиты, поэтому требуется соблюдение соответ-

ствующих мер безопасности. Несмотря на это, осаждение органическими растворителями имеет довольно широкое применение.

Известно, что осаждение белка зависит от ряда факторов, влияющих на их растворимость, в основном от **величины рН** и **концентрации раствора**. Наименьшая растворимость наблюдается при рН равном pI (комплекс белка с лигандом), величине специфической для каждого индивидуального белка. Так как при pI результирующий заряд молекулы белка равен нулю, а при иных значениях рН молекулы белка имеют тот или иной заряд, то силы электростатического отталкивания между молекулами растворенного вещества минимальны при pI . Такой механизм предполагает возможность разделения белков с различными изoeлектрическими точками путём фракционного осаждения. При данном рН будут осаждаться белки, pI которых наиболее близко этому рН (если другие характеристики белков, например, молекулярная масса, близки). Путем изменения рН сложную смесь белков разделяют на фракции, содержащие различные белки. В тоже время многие белки при слишком высоких или слишком низких значениях рН могут денатурироваться.

Среди реагентов способных специфически связывать и осаждать, значительную роль играют растворимые синтетические или природные полимеры и полиэлектролиты.

Фракционное осаждение может быть достигнуто сменой растворителя, когда при экстрагировании неполярным или малополярным (органическим) растворителем очистка извлечения от гидрофобных веществ (хлорофилла, смол и др.) достигается удалением (отгонкой) экстрагента и добавлением к остатку полярного растворителя (воды). При этом гидрофобные вещества, нерастворимые в воде (хлорофилл, смолы и др.), выпадают в осадок и их удаляют фильтрованием или центрифугированием. Из водных извлечений удаляют белки, пектины, слизи и другие гидрофильные полимеры, добавляя этанол в концентрации не менее 50%. Извлечения частично очищенные от биополимеров, получают при использовании в качестве экстрагента этанол в концентрации не ниже 70%.

При очистке этанольных извлечений, содержащих сердечные гликозиды, от сапонинов применяют эфир, в присутствии которого сапонины выпадают в осадок. Этанольные извлечения сердечных гликозидов освобождают от крася-

щих, дубильных, белковых и других загрязнений добавлением водного раствора основного или среднего ацетата свинца, т.е. проводят высаливание.

При выборе конкретного метода осаждения необходимо учитывать не только степень обогащения и затраты на осаждение, но и требуемую степень чистоты извлечения.

9.3.2. Разделение БАВ с помощью мембран

В настоящее время в химико-фармацевтической промышленности все более широко получают сложные, термически и химически лабильные органические соединения. Требуются «мягкие» условия производства, которым в значительной степени отвечают мембранные процессы.

Достоинства мембранных методов заключаются в следующем: отсутствие температурных, механических и химических воздействий на перерабатываемый продукт; простота аппаратного оформления, отсутствие движущихся деталей; низкая энергоемкость процесса; возможность обеспечения герметичности и асептики процесса, что позволяет интенсифицировать технологию концентрирования биологически активных веществ, сокращая при этом потери их активности и повышая качество продукта.

Основой разработки современных мембранных процессов явилось получение и последующее усовершенствование высокоселективных ацетатцеллюлозных и синтетических мембран. Так, за последние 30 лет, прошедших со времени получения мембран из ацетата целлюлозы, их проницаемость удалось увеличить приблизительно в 100 раз.

В странах СНГ получили распространение ацетатцеллюлозные мембраны «Владипор», «Мифил» и синтетические полупроницаемые мембраны – из сополимера винилпирролидона с метилметакрилатом.

За рубежом широко применяют мембраны фирм «Абкор», «Миллипор» (США), «Шляйхер Шуель», «Сарториус» (Германия), «Амикон» (Голландия), «Нуклеопор» (Великобритания), комплексные системы ДДС-РО (Дания) для ультрафильтрации и концентрирования (обратный осмос), изготовленные на основе нейлона, поливинилхлорида, тефлона, ацетата нитроцеллюлозы. Они имеют высокую пористость (84%), химически стойкие и биологически нейтральные.

В настоящее время разрабатываются установки периодического и непрерывного действия с использованием аппаратов плоскорамного, рулонного, трубчатого типов, а также с применением полых волокон. Также расширяется промышленное производство мембранных фильтров с возможностью выделения достаточно малых частиц: 10-0,2 мкм – при микрофильтрации; 0,02-0,001 мкм – при ультрафильтрации; до 0,0001 мкм – при гиперфильтрации (обратный осмос).

Все мембранные фильтры должны работать в условиях широкого интервала температур (0-60°C), pH (3,0-11,0). При проведении мембранной фильтрации необходимо учитывать градиент электрического потенциала, концентрацию или создаваемое давление.

Среди жидкофазных мембранных процессов различают *диализ, электродиализ, микрофильтрацию, ультрафильтрацию, обратный осмос*.

Диализ и электродиализ. Диализ – процесс очистки растворов высокомолекулярных веществ от растворенных в них низкомолекулярных веществ с помощью полупроницаемой мембраны. Метод основан на свойствах молекул биополимеров, имеющих большие размеры, не проходить через полупроницаемые мембраны, в то время как вещества с меньшими размерами молекул проходят через них довольно свободно. Для диализа используют пленки желатина, целлофана, коллодия, нитроцеллюлозы, пергамента, армированного целлофана и других материалов. Процесс протекает обычно довольно медленно, но ускоряется при повышении температуры, увеличении площади диализа и приложении электрического тока. В последнем случае наблюдается явление электродиализа, которому подвержены в основном вещества, распадающиеся на ионы.

Суть диализа состоит в том, что с одной стороны мембраны находится исходный раствор, с другой – чистая вода. Присутствующие в растворе низкомолекулярные вещества путем диффузии проходят через мембрану и удаляются вместе с водой. Это так называемый диализ против воды. Белки или другие высокомолекулярные вещества, молекулы которых больше пор мембраны, остаются в растворе, и, таким образом, их раствор очищается от низкомолекулярных примесей. Степень очистки зависит от соотношения количеств воды и диализируемого раствора, продолжительности диализа и коэффициента диффузии.

Скорость процесса диффузионного переноса веществ при диализе невелика. Она значительно выше тогда, когда удаляемые примеси заряжены. Для заряженных частиц применяют электродиализ. Он заключается в пропускании

постоянного электрического тока через диализируемый раствор. При этом положительно заряженные ионы движутся через одну мембрану к катоду, а отрицательные ионы, через другую мембрану, к аноду. Во избежание обратной диффузии при электродиализе используют селективные мембраны, проницаемые только либо для анионов, либо для катионов. Скорость электродиализа определяется в основном силой тока и изменяется в широких пределах. Простейшая установка для электродиализа состоит из ванны, разделенной двумя полупроницаемыми перегородками на три отсека. В крайние отсеки опущены катод и анод, в средний отсек наливается диализируемая вытяжка. Катионы под действием электрического тока двигаются через полупроницаемые перегородки к аноду, анионы – к катоду. В среднем отсеке остаются вещества, которые не проходят через полупроницаемые перегородки. В процессе работы периодически или непрерывно производится отвод вытяжки, растворов продиализированного вещества.

Электродиализ с ионообменными мембранами до настоящего времени не нашел широкого применения. Имеются лишь исследования, доказывающие возможность очистки технических полупродуктов, содержащих алкалоиды гиосциамин и сальсолин от высокомолекулярных неионизированных веществ методом электродиализа с гетерогенными мембранами МК-40 и гомогенными мембранами МК-1СС.

Исследования также показали, что происходящее в процессе электродиализа превращение катионитовых мембран в форму органического иона сопровождается сжатием ионообменных частиц гетерогенных мембран, нарушением их связи с ненабухшей основой мембран и равномерным сжатием всей гомогенной мембраны. В первом случае это приводит к микродеструкции мембраны и к значительному увеличению переноса растворителя вместе с недиссоциированными соединениями, что ограничивает возможности очистки. В случае гомогенных мембран микродеструкции при переходе в форму органического иона не происходит, поэтому гомогенные мембраны более перспективны для применения в процессе разделения природных полярных и неполярных органических веществ.

Микрофильтрация. Это процесс, близкий к обычной фильтрации. Микрофильтрация через пористые мембраны с диаметром пор от 0,1 до 10 мкм применяется для отделения мелких частиц твердой фазы, в том числе некото-

рых микроорганизмов. Благодаря большому числу пор на единице поверхности мембраны (объем пор достигает 70-80% общего объема мембраны) процесс микрофильтрации протекает с достаточно высокой скоростью. Однако по мере накопления задерживаемых частиц у поверхности мембраны и закупоривания пор мелкими частицами скорость фильтрации падает. Чтобы предотвратить это, используют различные способы турбулизации среды у поверхности мембраны, например, механическое перемешивание или вибрацию. Процесс микрофильтрации обычно ведут при разности давлений 0,1 – 0,2 МПа.

Ультрафильтрация. Метод заключается в разделении высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений на селективных мембранах, способных пропускать низкомолекулярные соединения под действием давления 0,3 – 1 мПа. Этот процесс дает возможность концентрирования растворов высокомолекулярных соединений с одновременной очисткой их от низкомолекулярных примесей путем пропускания извлечения через мембрану с порами размером от 0,01 до 0,1 мкм. В отличие от микрофильтрации или обычной фильтрации, при которых задерживаются отдельные молекулы растворенного высокомолекулярного вещества, при ультрафильтрации происходит не разделение фаз, а перераспределение растворенных в жидкой фазе веществ.

Технология ультрафильтрации следующая: вытяжку под давлением пропускают через полупроницаемую мембрану с большим количеством пор, в результате чего коллоидные частицы задерживаются мембраной, а вода и содержащиеся в ней молекулы проходят сквозь перегородку и скапливаются в корпусе патрона. Даже при низком давлении обеспечивается интенсивный поток фильтрата. Активной частью мембраны является поверхность, на которой происходит разделение. Мембрана неоднородна по толщине, вследствие чего сопротивление течению жидкости по всей ее поверхности минимально.

Между тем проблема забивания пор фильтрующего материала, характерная для обычной фильтрации, имеет не меньшее, а возможно, и большее значение. Важной характеристикой любой ультрафильтрационной мембраны является ее селективность, определяющая степень задерживания растворенного вещества.

Для ультрафильтрации, как правило, используют пористые полимерные мембраны на основе полиуретанов, сложных эфиров целлюлозы, поливинилового спирта и др. Такие мембраны получают путем облучения заряженными

частицами полимерной пленки с последующим ее травлением. Для обеспечения механической прочности в условиях гидравлического давления основную тонкую мембрану прикрепляют к более грубой подложке толщиной 125–250 мкм. Селективность мембраны зависит от размеров и формы молекул растворенного вещества. Следует иметь в виду, что практически во всех случаях существуют молекулы, задерживаемые мембраной лишь частично.

Для процесса ультрафильтрации характерно явление концентрационной поляризации – повышение концентрации растворенного вещества вблизи поверхности мембраны. Оно связано с тем, что через мембрану проходят в основном молекулы растворителя. Вследствие этого снижается скорость фильтрации. Для уменьшения концентрационной поляризации применяют химические ингибиторы, препятствующие образованию поляризационного слоя, или фильтрационные установки специальной конструкции, где обеспечивается турбулизация потока или повышение его скорости при пропускании через узкие каналы.

Ультрафильтрация в 50-200 раз эффективнее гель-фильтрации и в 1000 раз эффективнее очистки с использованием фракционирования этанолом. Применение этого метода имеет еще ряд преимуществ: исключается денатурация белка, так как процесс идет без фазовых превращений при любой температуре; возможны одновременное концентрирование и очистка от минеральных и низкомолекулярных органических веществ; незначительные затраты энергии. Недостатком в ультрафильтрации является эмпирический подход к подбору мембран на определенной стадии выделения БАВ. Теоретически предсказать ультрафильтрационные свойства растворов сложного состава невозможно, так как мембраны обычно стандартизируют кислыми веществами с определенной молекулярной массой.

Ультрафильтрационные установки отличаются простотой конструкций и эксплуатации. На практике применяют установки пластинчатого, трубчатого, рулонного типов, а также аппараты с мембранами в виде полых волокон. Они обеспечивают максимальную удельную поверхность фильтрации, герметичны и просты для обслуживания.

Основные производители ультрафильтрационных установок фирмы: «Альфа-Лаваль» (Швеция), «Миллипор» (США), ДДС-РО (Дания), «Амикон» (Нидерланды), АИ-ОУВ, АИ-ОУП, УЛС-3, УКТ-40, УКФ-80 (Россия).

Обратный осмос. Если раствор некоторого вещества отделен от чистого растворителя полупроницаемой перегородкой, то при равенстве давлений с обеих сторон происходит диффузия чистого растворителя в раствор. Движущей силой этого процесса является градиент концентрации, поскольку концентрация растворителя в растворе всегда ниже. Этот процесс называют осмосом, а его движущую силу – осмотическим давлением. Осмотическое давление численно равно внешнему давлению, которое необходимо приложить к раствору, чтобы процесс диффузии через мембрану прекратился (точнее, достиг динамического равновесия). Если к раствору приложить давление выше осмотического, то диффузия молекул растворителя будет происходить в противоположную сторону – из раствора в чистый растворитель. Процесс, сопровождаемый концентрированием раствора, получил название обратного осмоса.

Таким образом, обратный осмос (гиперфильтрация) – переход растворителя (воды) из раствора через полупроницаемую мембрану под действием внешнего давления. Избыточное рабочее давление раствора в этом случае намного больше осмотического. Движущей силой обратного осмоса является разность давлений по обе стороны мембраны:

$$P = P_{\text{раствора}} - P_{\text{ос}} \quad (9.1)$$

Процесс обратного осмоса принципиально аналогичен ультрафильтрации и отличается лишь тем, что для него используют мембраны с порами меньшего размера (до 0,01 мкм) и более высокие давления (7–8 мПа вместо 0,3–1 мПа). С помощью обратного осмоса обычно концентрируют растворы низкомолекулярных веществ, характеризующихся высоким осмотическим давлением. Обратный осмос применяют также для получения чистого растворителя.

Для разделения веществ методом обратного осмоса применяют мембраны двух типов:

1. Пористые с размером пор 10^{-4} – 10^{-3} мкм (1–10Å). Селективная проницаемость основана на адсорбции молекул воды поверхностью мембраны и ее порами. В нашей стране выпускают ацетатцеллюлозные мембраны: УАМ-50м, УАМ-500м.

2. Непористые диффузионные мембраны образуют водородные связи молекулами воды на поверхности контакта. Под действием избыточного давления эти связи разрушаются, молекулы воды диффундируют в противоположную сторону мембраны, а на образовавшиеся свободные места проникают следую-

щие. Таким образом, вода как бы растворяется на поверхности и диффундирует внутрь слоя мембраны. Почти все БАВ, кроме газов, не могут проникать через такую мембрану. В нашей стране и странах СНГ выпускают гиперфильтрационные ацетатцеллюлозные мембраны МГА-80, МГА-90, МГА-100. Цифра в марке означает процент селективности.

На этом принципе работают промышленные установки типа «Роса», УГ-1, УГ-10, производительностью соответственно от 0,1 до 1 и от 1 до 10 м³/сут. и зарубежные фирмы «Абкор» (США), ДДС-РО (Дания). Обычно установки обратного осмоса, предназначенные для однородных жидкостей, выпускают двух типов: трубчатые и рулонные, применяя при этом не менее пяти марок фильтрующего материала, обладающих высокой стойкостью к рН (1-13), селективностью и рабочей температурой до 80 °С.

9.3.3. Сорбция

Методы очистки БАВ сорбцией в настоящее время нашли широкое применение в химико-фармацевтической промышленности.

Сорбцией называют процесс поглощения газов, паров, растворенных веществ твердыми и жидкими сорбентами. Различают несколько видов сорбции – адсорбцию, абсорбцию и хемосорбцию.

Адсорбция – поглощение вещества на поверхности сорбента. Процесс адсорбции селективен и позволяет адсорбировать определенные вещества из раствора. Адсорбция происходит вследствие взаимодействия сил межмолекулярного притяжения в неполярных адсорбентах (активированный уголь) и силами электрического взаимодействия в полярных адсорбентах (силикагель). Адсорбент имеет ограниченную поглотительную способность, поэтому процесс адсорбции ведут до полного насыщения адсорбента. Поверхность сорбента обычно очень велика, так как на ней имеется огромное количество пор. Так, поверхность 1 г активированного угля имеет площадь, равную 600-1000 м². Процессы адсорбции частично сопровождаются выделением тепла, поэтому снижение температуры благоприятно для сорбции, повышение – обратного процесса, т.е. десорбции.

Абсорбция – поглощение вещества всем объемом твердой или жидкой фазы. Абсорбция имеет место при получении эфирных масел анфлеражем. Жир всем своим объемом абсорбирует эфирное масло из сырья в закрытом сосуде.

Хемосорбция – поглощение веществ с образованием химических соединений. К хемосорбции относятся ионный обмен, афинная хроматография, гидрофобная хроматография.

В производстве новогаленовых препаратов чаще используется адсорбция, чем абсорбция. Но резкую границу между отдельными видами сорбции провести сложно, потому что при адсорбции могут наблюдаться элементы всех видов сорбции.

Сорбционный процесс выделения веществ из раствора представляет собой единство процессов сорбции и десорбции. Процесс десорбции разделен на два этапа: собственно десорбцию, т.е. получение элюата, содержащего целевой продукт, и регенерацию, т.е. удаление с сорбента всех сорбировавшихся веществ, позволяющее вернуть его вновь для использования на стадию адсорбции.

Рациональный выбор адсорбентов, растворителей и условий их применения для получения веществ из растворов должен базироваться на следующих положениях:

1. Адсорбент и условия адсорбции должны быть выбраны так, чтобы они обеспечивали преимущественную и максимальную сорбцию извлекаемого вещества и его минимальную остаточную концентрацию в растворе в условиях равновесия.

2. Десорбирующий растворитель и условия десорбции должны быть выбраны так, чтобы в условиях равновесия элюат с относительно высокой концентрацией вещества находился бы в равновесии с адсорбентом с малым содержанием вещества, т.е. чтобы адсорбция из десорбирующего растворителя была бы минимальной.

Следует отметить, что оба эти условия неотделимы друг от друга и, следовательно, выбранный адсорбент должен обеспечивать их выполнение.

В случае сорбции на молекулярных сорбентах осуществление первых двух условий ведения адсорбционных процессов при выделении веществ из растворов сводится к подбору адсорбента и условий его использования, которые обеспечили бы резкое различие в адсорбционных потенциалах из водного раствора и десорбирующего растворителя.

При выборе молекулярного сорбента для целей выделения веществ из растворов важную роль играет так называемое правило «уравнивания» полярностей, установленное Ребиндером. Согласно этому правилу адсорбция непо-

лярных веществ на неполярных поверхностях будет успешно происходить из полярных растворителей, адсорбция полярных веществ на полярных адсорбентах – из неполярных растворителей.

В качестве адсорбентов в технологии лекарств применяют пористые твердые вещества с большой удельной поверхностью, наиболее распространенными являются: алюминия оксид, силикагель (гель кислоты кремниевой), уголь активированный, кизельгур, полиамиды, полиакриламиды, сефадексы, производные целлюлозы и др.

Адсорбцию проводят в специальных аппаратах – адсорберах, простейшим из них является вертикальный цилиндрический аппарат периодического действия, заполненный адсорбентом. Вначале через адсорбент пропускают раствор и насыщают его поглощающим веществом, затем фильтруют десорбент-растворитель или смесь растворителей, вытесняющую поглощенное вещество. Для проведения непрерывной адсорбции применяют установки из нескольких адсорберов периодического действия, в которых попеременно происходят адсорбция и десорбция.

9.3.4. Адсорбционно-хроматографические методы

Эти методы широко применяются для получения БАВ растительного и животного происхождения, к чистоте которых предъявляют особенно жесткие требования и традиционная технология очистки не подходит.

Ионообменная хроматография. Хроматография БАВ с помощью ионообменных сорбентов, называемая ионообменной, стала одной из важнейших технологических стадий получения БАВ. В основе ионного обмена лежит реакция обмена между неподвижным твердым ионообменным сорбентом и растворенным в растворителе веществом. Этот метод отличается рядом преимуществ перед другими методами: простота аппаратного оформления, многократное использование ионообменных смол, возможность осуществления полной механизации и автоматизации технологического процесса, исключение контакта работающих с часто токсичными полупродуктами, работа с водными растворами без применения вредных органических растворителей.

Ионообменный метод основан на способности ионообменных смол сорбировать биологически активные вещества, благодаря эквивалентному обмену между ионами вещества, находящегося в растворе, и ионами сорбента. Ионно-

обменное извлечение может быть осуществлено тремя способами: статическим, динамическим и хроматографическим.

Статический способ заключается в смешении и последующем разделении ионита и обрабатываемого раствора. Процесс проводится в емкостном аппарате, снабженном мешалкой для суспендирования ионита в растворе. По окончании сорбции ионит, содержащий целевой компонент, отделяют от раствора на фильтре, промывают водой и возвращают в аппарат. В аппарате проводят таким же образом извлечение (элюацию) БАВ. Статический способ применяют главным образом в лабораторной практике.

Наиболее распространенным при ионообменном выделении стал *динамический способ*. Он заключается в пропускании раствора через слой ионита в одном направлении. По мере движения раствор «обедняется» сорбируемыми ионами, а контактирует с активными (с точки зрения ионообменной способности) слоями ионита. При этом протекающий раствор уносит с собой продукты ионообменной реакции, т.е. вытесненные ионы. Благодаря этому достигается практически полное извлечение БАВ из раствора и постепенное насыщение слоя ионита. Выделение БАВ из сорбента (элюация) в динамических условиях позволяет достичь их полной десорбции и получать высокоактивные (концентрированные) и более чистые элюаты.

Основным аппаратом для осуществления динамического ионного обмена является *ионитовый фильтр*, представляющий собой вертикальный цилиндрический сосуд, заполненный ионитом, через слой которого протекает обрабатываемая жидкость. Фильтры изготавливаются из углеродистой стали, а также из винипласта, стекла, плексигласа. Так как высота фильтров обычно гораздо больше их диаметра, то их называют *ионообменными колоннами*. Встречаются два типа ионообменных фильтров: закрытый (напорный) и открытый (безнапорный). *Закрытый фильтр* представляет собой герметичную конструкцию, рассчитанную на работу под напором протекающей через него жидкости, т. е. на избыточное внутреннее давление.

У днища внутри фильтра устанавливается диск с отверстиями, в которые ввинчиваются колпачки. На диск загружается ионообменная смола. Колпачки имеют щелевидные прорезы шириной 0,2-0,3 мм. Жидкость при движении в колонне сверху вниз проходит сквозь прорезы, а зерна ионита, размеры которых превосходят ширину щели, задерживаются в колонне. В верхней части фильтра

имеется устройство для распределения жидкости при движении ее сверху и отвода жидкости при промывке, когда промывная жидкость подается снизу. Распределительное устройство представляет собой крестовину, состоящую из винипластовых трубок-лучей с отверстиями, обеспечивающими равномерность поступления или отвода жидкости.

Практика использования напорных фильтров с верхней подачей растворов выявила наличие в их работе ряда существенных недостатков, вызванных тем, что слой ионита в таком фильтре фактически неподвижен и сжат давлением нагнетаемой жидкости. Это приводит к слипанию частиц ионита, образованию каналов, через которые проходит значительная часть жидкости.

Таким образом, не все зерна и не вся поверхность отдельных зерен участвуют в ионообменном процессе, что, естественно, уменьшает производительность колонны и снижает полноту извлечения. Кроме того, возникает опасность инфицирования фильтров микрофлорой в застойных участках слоя.

Открытый фильтр не имеет этих недостатков. Нативный раствор подается в этом фильтре снизу со скоростью, при которой зерна ионита поддерживаются во взвешенном в жидкости состоянии (псевдооживленный или «кипящий» слой). При этом каждое зерно ионита омывается раствором со всех сторон и ионит используется более эффективно. Отвод из колонны жидкости, подаваемой снизу, осуществляется через патрубок. Верхняя, расширенная часть колонны предназначена для осаждения мелких частиц ионита под действием силы тяжести, т.е. выполняет функцию отстойника. Оседанию взвеси способствует уменьшение скорости потока при его расширении во время движения через коническую часть осадителя и изменение направления потока при переливе жидкости через борт в кольцевой карман. Частицы ионита, осевшие в кармане, возвращаются в колонну через переливной патрубок.

Как в открытых, так и закрытых ионообменных колоннах осуществляются процессы сорбции, а затем десорбции БАВ. Работа колонны протекает следующим образом. Через загруженный в колонну ионит непрерывно с определенной скоростью пропускается нативный раствор. Происходит постепенное насыщение ионита БАВ. Отработанный раствор после очистки сливается в канализацию. По мере насыщения ионита концентрация антибиотика в выходящем из колонны растворе (остаточная активность), становится выше допустимого значения, тогда раствор направляют на дополнительную сорбцию в дру-

гую колонну. Когда и эта колонна перестает обеспечивать требуемую полноту извлечения, подключают третью колонну и т. д. Таким образом, сорбция БАВ осуществляется группой (батареей) последовательно соединенных ионообменных фильтров. После достаточно полного насыщения ионита в первом фильтре его отключают, и второй фильтр таким образом становится головным, а к «хвосту» батареи подсоединяется свежий фильтр, так что число колонн в системе остается прежним.

На отключенном фильтре проводятся следующие технологические операции ионообменного цикла: вытеснение нативного раствора, заполняющего колонну обессоленной водой; дезинфицирование ионита формалином; элюация и затем регенерация ионита. Элюат, содержащий БАВ, направляется на дальнейшие операции по концентрированию и очистке.

Как в закрытых, так и в открытых фильтрах одна из взаимодействующих фаз, а именно жидкая фаза, пропускается через аппарат непрерывно, а изменения другой фазы (твердого ионита) проходят, как при периодическом процессе. Значительный технологический эффект может дать проведение ионообменного процесса по непрерывному принципу—с разделением аппарата на зоны сорбции, промывки, элюации, регенерации при встречном движении жидкости и ионита в каждой зоне. В настоящее время ведутся работы по созданию новых ионообменных аппаратов непрерывного действия, которые позволят интенсифицировать и автоматизировать этот весьма перспективный процесс выделения и очистки БАВ.

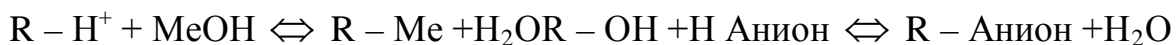
Ионообменные сорбенты представляют собой нерастворимые в воде вещества, синтетические или природные, содержащие в своей структуре ионогенные группы кислого (катиониты) или основного (аниониты) характера. Входящие в состав ионогенных групп ионы водорода (в случае катионитов) или ионы гидроксила (в случае анионитов) могут обмениваться с находящимися в растворе катионами или анионами по реакциям, образуя солевые формы ионитов:



где R — высокомолекулярный анион катионита или высокомолекулярный катион анионита.

При взаимодействии катионитов в Н-форме с растворами оснований, а анионитов в ОН-форме с растворами кислот также происходит солеобразование

в фазе ионита наряду с нейтрализацией растворов путем образования воды по реакциям:



Таким образом, катиониты в Н-форме являются нерастворимыми кислотами, а аниониты в ОН-форме нерастворимыми основаниями.

Природными ионообменниками являются минералы типа монтмориллонитов, каолинитов и др.

Синтетические органические ионообменники представляют собой, большей частью, продукты сополимеризации или поликонденсации различных органических веществ, в которые введены ионогенные группы: $-SO_3H$, $-COOH$, $-PO_3H$ и другие в случае катионитов (соответственно этим группам катиониты называются сульфокатионидами, карбоксильными или фосфорнокислыми); $=NH_2^+$, $(CH_3)_3N^+$, $=S^+$ и другие в случае анионитов. В зависимости от способности ионогенных групп к диссоциации катиониты делятся на сильно- и слабо-кислые, а аниониты – на сильно- и слабоосновные. Существуют иониты, содержащие в своей структуре ионогенные группы разной природы, т.н. полифункциональные иониты, например, катионит КУ-1, в зависимости от pH раствора обмен может происходить с различными группами. Полимеризационные иониты большей частью представляют собой круглые гранулы различного диаметра. При одной к той же ионогенной группе и основном компоненте матрицы они отличаются количеством сшивающего агента, например, катиониты КУ-2-8 и КУ-2-20. Последняя цифра характеризует количество дивинилбензола, введенного в реакционную смесь при сополимеризации. Различие в количестве сшивающего агента существенно сказывается на таком свойстве ионитов, как их набухаемость, а это в свою очередь сказывается на избирательности и кинетике обмена.

Развитие синтеза органических ионитов привело к созданию ряда специфических их разновидностей – ионитов, содержащих как кислые, так и основные ионогенные группы (так называемые амфотерные иониты), ионитов с повышенной гидрофобностью поверхности гранул (олеофильные иониты), ионитов, имеющих пористую структуру за счет введения при их синтезе веществ-парообразователей (макропористые иониты) и т.д. В настоящее время выпускают около 600 наименований различных синтетических органических ионитов.

Ионообменная хроматография – один из самых широко применяемых методов разделения и очистки белков, благодаря высокой способности сорбентов связывать белок (50,0 г белка на 1 л ионообменной смолы) и возможности использования различных методов элюации (непрерывной и ступенчатой).

Одним из наиболее широко используемых для очистки белков ионообменником является карбоксиметилцеллюлоза – катионообменная смола, получаемая посредством введения карбоксиметильных групп (несущих отрицательный заряд) в целлюлозную матрицу. Белки в катионной форме (несущие положительный заряд) связываются с этой смолой электростатическими силами. Затем адсорбированный белок элюируют буферными растворами с возрастающим значением – pH.

Постепенное изменение свойств элюента приводит к тому, что слабо связанные с носителем белки десорбируются первыми, а затем вымываются все более и более прочно связанные с ионообменником белки. Следовательно, подвижная фаза, которая до ввода в колонку вообще не содержала белков, на выходе из колонки будет обогащена десорбированными белками. Полученный при промывании колонки элюат собирают в виде фракций небольшого объема. Аналогично осуществляют и хроматографию на ионообменных смолах – диэтиламиноцеллюлозе.

Гель-фильтрация. Гель-фильтрация или хроматография на молекулярных ситах позволяет разделять вещества с различными молекулярными массами. Содержимое колонки состоит из частиц геля с определенным диаметром пор. Если размер молекул разделяемых веществ больше диаметра пор, то они не могут диффундировать в гель и быстро проходят через колонку, тогда как молекулы меньшего размера проникают в гель и поэтому движутся более медленно (рис. 9.1.).

В качестве сорбентов обычно используют сефадексы G₂₅, G₅₀, G₇₅, G₁₀₀ состоящие из полимерных цепей полисахарида декстрана, соединенные через определенные промежутки поперечными связями и образующие своеобразные молекулярные сита. В химико-фармацевтической промышленности более широкое применение находят сефадексы G₂₅ и G₅₀ в виде гранул с диаметром пор 100-30 мкм и 20-80 мкм соответственно. Проницаемость мембраны для каждого из веществ смеси определяют величиной молекулы. В этой связи гель-хроматографию иногда называют молекулярным просеиванием. Определенный

объем растворителя вымывает из колонки вещества с большей молекулярной массой (сефадексы G₂₅) и с меньшей молекулярной массой (сефадексы G₂₅, G₅₀).

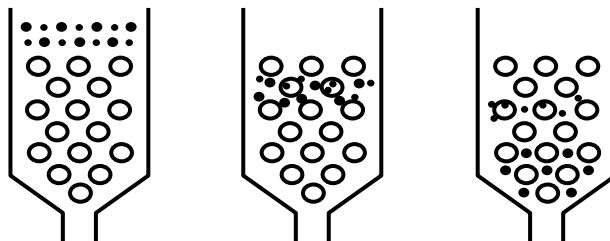


Рис. 9.1. Принцип разделения на молекулярных ситах

Основной величиной измеряемой в гель-хроматографии является удерживаемый объем V_e :

$$V_e = V_0 + K_d \cdot V_p, \quad (9.2)$$

где V_0 и V_p – объемы подвижной и неподвижной хроматографических фаз;

K_d – коэффициент распределения, который зависит от соотношения размеров молекул и пор.

Гидрофобная хроматография. Метод гидрофобной хроматографии используют для разделения БАВ на основе гидрофобных свойств, характерных для биологических объектов. В основе механизма селективности при гидрофобной хроматографии лежит проявление так называемого гидрофобного эффекта, а также модуляция электростатических взаимодействий, вследствие понижения локальной диэлектрической постоянной среды при введении неполярных радикалов или понижении активности растворителя.

Гидрофобная хроматография реализуется в виде нескольких различных процессов. В наиболее часто встречаемом варианте сорбция амфифильных соединений гидрофобными сорбентами осуществляется из разбавленных водных растворов при низких значениях pH (2,0-4,0), а элюация – путем снижения так называемой элюотропной силы подвижной фазы, достигаемой изменением pH, уменьшением полярности элюента (при добавлении спиртов, детергентов и других органических модификаторов). Этот вид хроматографии получил название обратной фазной хроматографии (ОФХ).

При введении в раствор амфифильных соединений, способных вступать во взаимодействие с разделяемыми менее гидрофобными компонентами, послед-

ние все же можно разделить. Таким методом на неполярных сорбентах удастся разделить даже ионизированные соединения, если добавить в раствор противоположно заряженные амфильные соединения, способные образовывать ионные пары с изучаемыми компонентами. Этот вид хроматографии был назван ион-парной обратнофазной хроматографией.

Гидрофобное взаимодействие реализуется также и при так называемой высаливающей хроматографии (ВХ), часто называемой хроматографией гидрофобных взаимодействий, основной прием которой заключается в сорбции амфильных соединений из водных растворов при большой концентрации солей с последующей элюацией солевыми растворами с более низкой ионной силой или водой. Иногда элюацию осуществляют таким образом, что одновременно с уменьшением концентрации соли повышают концентрацию гидрофобного вытеснителя. Как в обратнофазной, так и высаливающей хроматографии могут использоваться одни и те же типы сорбентов с пришитыми неполярными радикалами.

При приведении гидрофобной технологии следует учитывать физико-химические параметры сорбентов: пористость, удельную поверхность, гидрофильные и гидрофобные свойства, химическую стабильность, инертность, проницаемость. Всем этим требованиям отвечают обратнофазные гидрофобные сорбенты и макропористые гетерогенные полимерные сорбенты типа солоза К 30/40, К 20/40, К 10/40, КГ 8/40, гидрофобные свойства которых выражены более слабо, чем у обратнофазных сорбентов.

Поверхность кремнеземных сорбентов содержит большое число силанольных (SiOH) и силоксановых групп (Si-O-Si), а также небольшое количество примесей оксидов металлов. Наибольшей химической однородностью обладают аэросилогели (силохромы), получаемые спеканием частиц непористого высокодисперсного диоксида кремния – аэросила.

Различные модификации методов ОФХ широко используют для очистки пептидов, таких как окситоцин, липрессин, пептидного гормона роста – соматотропина, пептидных антибиотиков, лейкоцитарного интерферона, для разделения высокомолекулярных белков (химотрипсिनогена, ферритина и др.).

Использование гидрофобной хроматографии удобно и при работе с высоконцентрированными растворами. Так раствор аммония сульфата в концентрациях несколько ниже необходимых для высаливания белка способствует связыванию белков с гидрофобными гелями. Высокая концентрация соли сни-

жает растворимость белков и увеличивает их способность взаимодействовать с неполярной поверхностью сорбента. Фракционирование связанных белков часто достигается понижением полярности элюента (например, с помощью полиэтиленгликоля). При подборе условий разделения смеси белков при ОФХ обязательно учитывают рН раствора, вязкость и температуру.

9.3.5. Афинная хроматография

Интересным хроматографическим методом является афинная хроматография, основанная на нативной специфичности некоторых биополимеров, особенно если они содержатся в извлечении в небольших концентрациях – менее 1 мкг/мл. В этом методе хорошее разделение достигается за счет специфического взаимодействия между иммобилизованным агентом и растворенным веществом.

Между афинной хроматографией и другими более традиционными методами адсорбционной или ионообменной хроматографии существуют значительные различия. В традиционных хроматографических методах сначала адсорбируются все компоненты смеси, а их разделение осуществляется на стадии десорбции посредством, например, замены концентрации элюента, или концентрации солей в элюенте, или постепенного повышения рН элюента. Специфичность афинной хроматографии определяется в основном на стадии сорбции (рис. 9.2). Поэтому при афинной хроматографии через колонку целесообразно пропускать раствор разделяемой смеси в течение длительного промежутка времени, пока не будет достигнуто насыщение неподвижной фазы, так как только в ней адсорбируются выделяемые соединения. Таким образом, проведение разделения БАВ афинной хроматографией приближается к обычной сорбции в неподвижном слое вплоть до насыщения слоя адсорбента и резко отличается от обычного разделения многокомпонентной смеси, вводимой в колонку однократно в виде концентрированного раствора. В этом методе хорошее разделение достигается за счет специфического взаимодействия между иммобилизованным агентом и растворенным веществом.

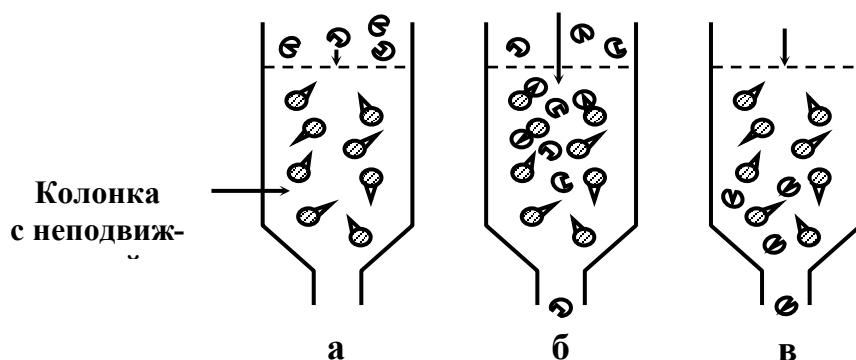


Рис. 9.2. Схематическое представление афинной хроматографии:

а – ввод смеси веществ; б – разделение; в – элюирование связанного с неподвижной фазой компонента смеси

Сорбентами для афинной хроматографии, в основном, являются полимеры, используемые для гелепроникающей хроматографии, после целенаправленной модификации (агарозы, полиакриламиды, целлюлозы, пористые стекла). При выборе исходного сорбента приходится уделять внимание сокращению размеров доступных областей в порах после введения в них протяженных аффинов. Поэтому матрицы для биоспецифической хроматографии с объемными аффинами должны иметь диаметры пор, превышающие в 3-5 раз сумму хроматографических диаметров макромолекул комплексов антиген-антитело, белок-ингибитор и т.д. Матрицей может быть любой полимер, в той или иной степени удовлетворяющий следующим требованиям:

- крупнопористость гелевой структуры;
- гидрофильность, обеспечивающая хорошее взаимодействие ее с водой и отсутствие неспецифического связывания белков по гидрофобным центрам;
- отсутствие в структуре заряженных групп;
- способность полимера легко активироваться определенными химическими агентами.

Указанным требованиям отвечают синтетические полимеры – полиакриламиды, сфероны, а также крупнопористое стекло и силикагели.

Направленный синтез биоспецифических сорбентов и выбор режимов афинной хроматографии позволяет добиться таких высоких степеней очистки БАВ, которые недостижимы для других хроматографических приемов. За одну стадию степень очистки может достигать 10^2 - 10^3 раз.

По своей природе афинная хромаатография является вариантом адсорбционной хромаатографии и ее основные закономерности близки обратнофазной и другим видам адсорбционной хромаатографии.

9.3.6. Электрофорез

Электрофорезом называют разделение БАВ благодаря различной скорости их перемещения в электрическом поле. Постоянная скорость U_e достигается частицей с зарядом q , в жидкой среде под влиянием электрического поля с напряженностью E , определяется балансом.

$$\left(\begin{array}{l} \text{сопротивление жидкой среды,} \\ \text{действующее на частицу} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{l} \text{электростатическая} \\ \text{сила} \end{array} \right) = qE$$

Для глобулярных белков можно использовать закон Стокса в применении к сопротивлений сферы радиуса r_p , движущийся в ньютоновской жидкости с вязкостью μ_c :

$$\left(\begin{array}{l} \text{сопротивление жидкой среды,} \\ \text{действующее на частицу} \end{array} \right) = 6\pi r_p \mu_c U_e$$

так что

$$U_e = \frac{qE}{6\pi\mu_c r_p}. \quad (9.3)$$

Поскольку в общем случае каждый белок имеет свой собственный, только ему результирующий заряд, то наложение электрического поля приводит к тому, что разные белки движутся с разными скоростями. Таким путем смесь нескольких белков можно разделить на индивидуальные компоненты. Посредством изменения рН можно регулировать электрофоретическую подвижность белка. Если pI данного белка меньше рН среды, то его заряд и скорость будут отрицательными. Напротив, белки с $pI > pH$ будут двигаться в положительном направлении. Этот принцип положен в основу одного из методов определения pI белков и других веществ; в градиенте рН pI белка равна рН, при котором его электрофоретическая подвижность U_e равна нулю.

В методе электрофореза в потоке жидкая фаза двигается перпендикулярно направлению электрического поля, что позволяет осуществлять непрерывное разделение. При электрофорезе в геле на движение молекул БАВ влияют процессы адсорбции и десорбции, а также сопротивление диффузии.

9.3.7. Кристаллизация

Процесс образования и роста кристаллов из растворов и газовой фазы называют кристаллизацией. Обычно вещества имеют строго определенную кристаллическую решетку, за исключением полиморфных веществ. Ряд веществ образуют кристаллогидраты, причем количество включенных молекул воды зависит от температуры. Для образования кристаллов из растворов необходимо пересыщение раствора, определяемое разностью исходной концентрации и равновесной концентрации насыщения. Кристаллизация происходит, когда переход вещества из жидкого в твердое состояние сопровождается уменьшением свободной энергии системы.

Для получения крупнокристаллического порошка кристаллизацию ведут при малом пересыщении, в раствор вводят затравочные кристаллы, мелкие кристаллы удаляют в процессе кристаллизации, кристаллический продукт повторно обрабатывают в насыщенном растворе (при этом мелкие кристаллы растворяются), вводят в раствор посторонние примеси, повышают температуру (ограниченно).

Различают **методы кристаллизации**:

- выпаривание растворителя (изотермический);
- охлаждение горячих растворов (изогидрический);
- одновременное охлаждение и выпаривание (комбинированный);
- добавление в раствор других веществ, препятствующих растворимости (высаливание);
- вымораживание.

Схемы кристаллизации подразделяют:

- однократная (с полным возвратом извлечения и периодически полным сливом, с частичным его возвратом, с частичным возвратом после дополнительного упаривания и кристаллизации),
- двукратная с такими же манипуляциями, причем на слив подают раствор после первого кристаллизатора, а после второго – насыщенный раствор возвращают в первый кристаллизатор.

В фармацевтической промышленности кристаллизацией выделяют твердые вещества из их растворов, разделяют смеси веществ на фракции и очищают их от примесей. Для очень глубокой очистки термолабильных веществ следовало бы использовать зонную плавку, для разделения эфетических расплавов

или веществ с низкими коэффициентами распределения – экстракционную кристаллизацию. При разделении эфетических и азеотропных расплавов целесообразно сочетать процессы кристаллизации и ректификации.

9.3.8. Экстракция в системах жидкость-жидкость

В основе жидкостной экстракции лежит переход вещества из одной жидкости (раствора) в другую, нерастворимую или ограничено растворимую в первой. В результате взаимодействия экстрагента с исходной жидкостью получают экстракт-раствор извлеченных веществ и рафинат – остаточный исходный раствор, обедненный извлекаемыми веществами и содержащий некоторое количество экстрагента. Метод экстракции позволяет не только извлечь целевой компонент из раствора, но и отделить его от значительного числа сопутствующих примесей и сконцентрировать.

Переход веществ происходит при наличии разности концентрации между жидкими фазами по закону равновесного распределения между жидкими фазами до динамического равновесия между ними. Согласно этому закону, отношение равновесных концентраций распределяемого между двумя жидкими фазами веществ есть величина постоянная (для данной температуры), называемая коэффициентом распределения.

Процесс экстракции в системах жидкость-жидкость складывается из следующих стадий: смешивание исходного раствора с экстрагентом для создания между ними тесного контакта, разделение двух несмешивающихся жидких фаз, регенерация экстрагента, т.е. удаление его из экстракта (раствора) и рафината.

Количество извлеченного вещества увеличивается с ростом продолжительности экстракции. Однако для многих биологически активных веществ, лабильных в процессе экстракции, время экстракции необходимо сокращать. Кроме того, переработка больших объемов жидкости (десятки тонн) также требует уменьшения продолжительности экстракции.

Для того чтобы увеличить скорость процесса экстракции, необходимо максимально увеличить поверхность взаимодействия между фазами. Это может быть достигнуто интенсивным диспергированием экстрагента на мелкие капли с равномерным распределением их в другой жидкости. При этом не только возрастает площадь поверхности соприкосновения фаз, но и значительно уменьшается сопротивление переходу извлекаемого вещества. Однако многие извле-

чения содержат белки, высшие амины и др., которые являются эмульгаторами. При диспергировании экстрагента в нативной жидкости образуется стойкая эмульсия, неполное разделение которой приводит к потере, как целевого компонента, так и растворителя. Наиболее эффективно разрушение эмульсии происходит под действием центробежных сил. Длительность разрушения эмульсий должна быть минимальной (не более 10 с). Поэтому экстракцию БАВ проводят либо в центробежных экстракторах-сепараторах, в которых одновременно осуществляются процесс экстракции и разрушение образовавшейся эмульсии, либо в две стадии – в одном аппарате процесс экстракции, а в центробежных сепараторах или суперцентрифугах разделения эмульсии.

Увеличению скорости процесса экстракции способствует также создание противоточного движения жидкостей. В этом случае еще не содержащий целевого компонента экстрагент контактирует с обедненным раствором, тогда как при прямотоке насыщенный целевым компонентом экстрагент контактирует с исходным раствором.

Жидкостная экстракция может быть ступенчатой и непрерывной. Ступенчатая экстракция делится на *одноступенчатую*, которая проходит в одном аппарате, *многоступенчатую* – экстракция протекает в нескольких аппаратах. Многоступенчатая экстракция может быть прямоточной и противоточной.

В промышленности применяют разнообразные технологические схемы экстракционных процессов. Аппараты для жидкостной экстракции работают на принципе механического перемешивания и гравитации. Аппараты, работающие на принципе механического перемешивания - это колонны с мешалкой и центробежные экстракторы, использующие центробежную силу для смешивания и разделения фаз. В гравитационных аппаратах используется разность плотностей растворителей. На принципе гравитации работают различные насадочные колонны, с ситчатыми тарелками, колонного типа, распылительные и других конструкций.

На заводах малой производительности применяют периодическую экстракцию, которую проводят в аппарате с мешалкой и коническим днищем типа делительной воронки. На предприятиях, где перерабатываются десятки и сотни тонн извлечения в сутки, применяется *непрерывная экстракция*. Полученная в результате непрерывного процесса эмульсия подвергается разделению в тарельчатых сепараторах или трубчатых сверхцентрифугах. Из многочисленных

конструкций аппаратов для жидкостной экстракции в фармации наиболее эффективны экстрактор центробежный роторный ЭЦР-100 и центробежный экстрактор Подбильняка.

Наиболее эффективны непрерывные процессы экстрагирования, осуществляемые в многоступенчатых аппаратах при противотоке исходного раствора. В этом случае наиболее полно используется движущая сила процесса массообмена, а заданная степень экстрагирования достигается при наименьшем расходе экстрагента. Число теоретических ступеней равновесия определяется ступенчатым построением между кривой распределения и рабочей линией, уравнение которой определяется из материального баланса.

По длине аппарата неизменяющиеся потоки исходного раствора и экстрагента двигаются навстречу друг другу. Исходный раствор истощается и концентрация экстрагируемого вещества увеличивается в рафинате, выходящем из колонны, имеющей несколько ступеней. Каждая ступень является порогом, где происходит отдача экстрагируемого вещества из исходного раствора в экстрагент.

При экстракционном разделении нескольких компонентов (А, В, ...), особенно при их близкой растворимости, часто используется экстрагирование с двумя экстрагентами, при котором исходная смесь поступает в среднюю часть колонны, а экстрагент – в нижнюю. В этом процессе компонент А переходит в фазу одного экстрагента, а компонент В – в фазу другого. Некоторые конструкции многоступенчатых аппаратов для непрерывной противоточной экстракции схематически изображены на рис. 9.3. Эффективность этих аппаратов обычно оценивается КПД отдельных ступеней или высотой (длиной).

Для того, чтобы получить устойчивые эмульсии используются конструкции, способные обеспечить сильное эмульгирование.

Целесообразно использовать аппараты, в которых достигается хороший контакт фаз за счет контакта фаз без их эмульгирования. Выгодно использовать конструкции различных модификаций, с тем, чтобы каждая ступень была на порядок выше.

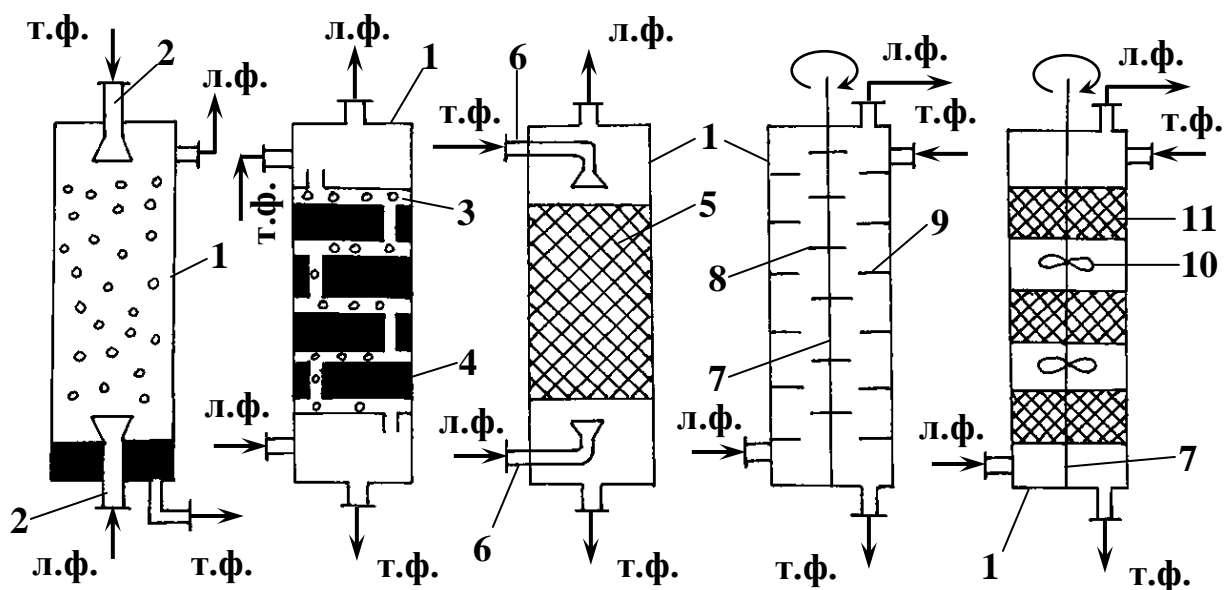


Рис. 9.3. Схемы экстракционных колонн:

а – распылительная колонна; б – колонна с ситчатыми тарелками; в – насадочная колонна; г – роторно-дисковый экстрактор; д – колонна с чередующимися смесительными и отстойными насадочными секциями (колонна Нейбелля);

1 – колонна; 2 – распылители, 3 – ситчатая тарелка, 4 – переливные трубы, 5 – насадка, 6 – распылители, 7 – вал, 8 – плоский ротор, 9 – кольцевые перегородки, 10 – мешалки, 11 – насадка; л.ф. – легкая фракция, т.ф. – тяжелая фракция

Распылительный экстрактор (а) – это полая колонна, заполненная одной из жидкостей – сплошной фазой – тяжелой жидкостью. Для создания большей поверхности контакта фаз другая жидкость распыляется при помощи распределительного устройства в сплошной фазе.

На определенном уровне капли дисперсной фазы сливаются и образуют слой, отделенный от сплошной фазы поверхностью раздела. Иногда сверху и снизу экстракционная колонка расширена, что способствует лучшему отстаиванию фаз. Из этого распылительного экстрактора жидкость поступает в колонну с ситчатыми тарелками (б) для перетока сплошной фазы. В колонке при помощи специального механизма (пульсатора) жидкости сообщаются колебания небольшой амплитуды и определенной частоты. В качестве пульсатора используют бесклапанный поршневой насос, присоединенный к днищу колонны. При пульсировании происходит тонкое диспергирование одной из фаз, что обуславливает интенсивную массопередачу. Таким образом, идет равномерное и постепенное разделение фаз в чередующихся колоннах различных модификаций. Следующая колонка, в которую поступает жидкость – насадочная (в). Внутри она заполнена насадкой, сверху и снизу находятся распылители, по-

дающие две несмешивающиеся жидкости. Сверху поступает тяжелая фракция, а снизу легкая, движущиеся навстречу друг другу. Насадка предназначена для создания поверхности контакта фаз. Жидкости сливаются, и образуется дисперсная фаза, отделенная от тяжелой фракции поверхностью насадки. Легкая фракция переходит через сплошную фазу, образуя дисперсный слой, который задерживается на насадке. Фракции, пройдя друг через друга, поступают в роторно-дисковой экстрактор (г), где происходит дальнейшее экстрагирование. Роторно-дисковая колонна имеет вал, на котором расположены плоские роторы. На стенках колонны находятся кольцевые перегородки. В таких колоннах для уменьшения обратного перемешивания и для турбулизации потоков фаз установлены насадки – перегородки в виде тарелок или колец. При движении ротора вала и ротора контакт между фазами осуществляется при обтекании перегородок дисперсной фазой в виде тонкой пленки (коалесценции капель) и при движении капель дисперсной фазы в пространстве между перегородками. При контакте тяжелая фракция стекает вниз, а дисперсная фаза остается на перегородках-кольцах.

Дальнейшее экстрагирование происходит в колонне с чередующимися смесительными и отстойными насадочными секциями (д). Колонна имеет насадки, чередующиеся с мешалками, предназначенными для смешивания фаз под действием центробежной силы. На горизонтальном валу вращаются насадки. Контактные жидкие фазы подаются с помощью насосов через вал по каналам. Тяжелая жидкость подводится к периферии насадки. Жидкости движутся противотоком, они многократно смешиваются при истечении через отверстия в перегородке, и разделяются под действием центробежных сил. Рафинат и экстракт удаляются также через обособленные каналы вала. Аппараты этого типа отличаются высокой интенсивностью разделения.

Такие аппараты, применяемые в много тоннажном производстве, обладают высоким КПД ступени (90%). Диаметр их достигает до 6 м, высота – до 4 м. а производительность превышает 100 м³/час.

Описанные колонны имеют разный принцип действия. В гравитационных аппаратах происходит экстрагирование за счет разностей плотностей двух несмешивающихся жидкостей. К таким аппаратам относятся насадочные колонны, распылительные колонны и колонны с ситчатыми тарелками.

Следующие два экстрактора работают по принципу механического перемешивания, за счет центробежной силы идет смешивание и разделение фаз. Это роторно-дисковый экстрактор и колонна с чередующимися смесительными и отстойными секциями.

Значительное распространение получили **ящичные экстракторы** (рис. 9.4.), представляющие собой разновидность смесительно-отстойных аппаратов.

В этих аппаратах вертикальными перегородками отделены ступени, каждая из которых состоит из смесительной и отстойной камер. В каждой ступени движение фаз прямоточное, а по аппарату в целом - противоточное. Транспортировка жидкостей из ступени в ступень осуществляется турбинными мешалками. Такие смесительно-отстойные экстракторы могут работать с любым соотношением раствора и экстрагента, сохраняя рабочее распределение концентраций в ступенях при остановках. Смесительно-отстойные экстракторы, особенно ящичные, можно собирать в батареи, состоящие из практически любого числа ступеней, что делает их весьма перспективными при экстрагировании трудноразделимых компонентов. Отдельные секции этих аппаратов могут использоваться для однократной периодической и непрерывной экстракции, а группы их – для перекрестной.

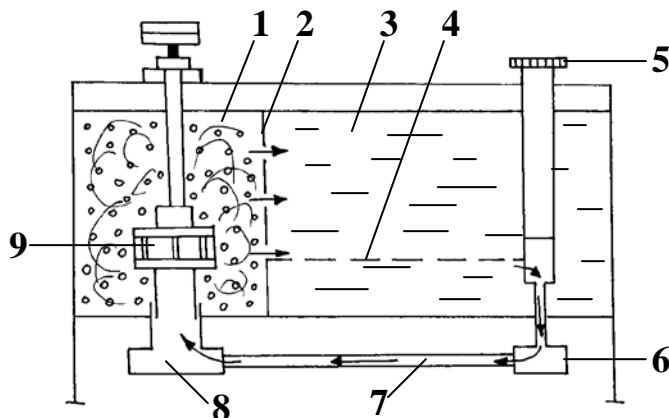


Рис. 9.4. Устройство ящичного экстрактора:

1 – камера смешивания; 2 – жалюзийная перегородка; 3 – отстойная камера; 4 – граница раздела фаз; 5 и 6 – резьбовые трубки с перекрывающимися окнами; 7 – рециркуляционная трубка; 8 – всасывающий коллектор; 9 – турбинная мешалка

В химико-фармацевтической промышленности широко применяют разнообразные **центробежные экстракторы**, в которых смешивание и разделение жидкостей происходит в поле центробежных сил. Рабочий орган некоторых экстракторов (ротор) состоит из набора перфорированных цилиндров или спи-

ральных лент. Эти машины обеспечивают высокую производительность (до 120 м /час при диаметре ротора 1,2 м). Устройство трубчатого центробежного экстрактора представлено на рис. 9.5.

Цилиндрический барабан (3) имеет скорость вращения 1500-5000 об/мин. Внутри барабан разделен перфорированными перегородками (7) на ряд экстракционных II, IV, VI и сепарационных I, III, V, VII участков. Жидкости поступают в барабан по обособленным каналам, проходящим внутри неподвижного цилиндра (4). Тяжелая жидкость подается по каналу (2) в нижний экстракционный участок VI, легкая – по каналу (6) в верхний экстракционный участок II. Двигаясь в барабане противотоком, жидкости многократно перемешиваются, проходя между неподвижными перфорированными дисками (5), закрепленными на цилиндре (4).

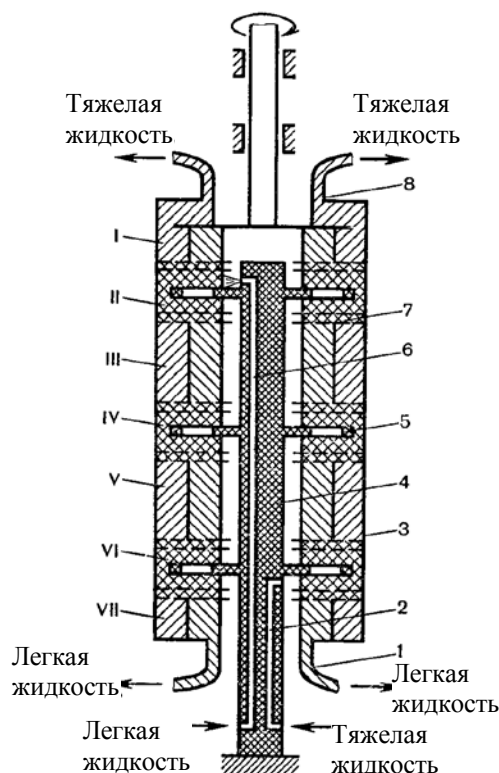


Рис. 9.5. Трубчатый центробежный экстрактор

Эмульсия, образовавшаяся при этом, предварительно расслаивается при прохождении через перфорированные отбойные перегородки (7), которая сделана в виде нескольких дисковых или конусных тарелок. Окончательное разделение фаз происходит под действием центробежной силы в сепарационных участках. Жидкие фазы (экстракт и рафинат) удаляются из экстрактора через

обособленные каналы: легкая – через верхний кольцевой слив (8), тяжелая – через нижний (I).

В некоторых производствах такие аппараты, обеспечивая весьма незначительное время контакта фаз, являются незаменимыми, кроме того, такие экстракторы применяются при очень малой разности удельных весов обеих фаз, при образовании стойких эмульсий и др.

Применяемые ранее распылительные колонны, механический, горизонтальный экстрактор с вращающейся насадкой, показали их неудобство в работе (частые промывки экстракта, не герметичность установок, необходимость строгого и постоянного контроля). Предложенный центробежный экстрактор многоступенчатый очень компактен, высокоэффективен, мало металлоемкий, мало энергоемкий. Не дает эмульсий, очень легко увеличить степень извлечения введением дополнительных ступеней.

Каждый экстрактор установки имеет камеру смешивания и камеру разделения (ротор). В камере смешивания с помощью мешалки идет экстракция действующих веществ. В роторе происходит разделение водной среды и экстрагента за счет разности плотностей под действием центробежных сил. После разделения растворы поступают на следующую ступень. Подача растворов в установку осуществляется по принципу противотока.

Водный концентрат поступает в установку через ротаметр на последнюю секцию и заполняет всю установку. А в первую секцию подают экстрагент, тоже через ротаметр. Пройдя последовательно все стадии установки, экстрагент противотоком извлекает БАВ из водного концентрата и поступает в сборник. В процессе экстракции плавно устанавливают скорость подачи смеси и водного концентрата.

После установления режимных скоростей подачи растворов для достижения заданной степени истощения водного концентрата продолжают сбор концентрата в промежуточный сборник, после чего слив уже истощенного водного концентрата переключают в сборник-отстойник.

По окончании процесса экстракции перекрывают подачу смеси и водного концентрата и отключают установку. С помощью вакуума освобождают центробежные экстракторы от остатков растворов в промежуточный сборник.

Извлечения из сборника подают с помощью вакуума в разделительную воронку для отстаивания. Отстоявшиеся извлечения подают для упаривания в циркуляционный вакуум-выпарной аппарат.

Таким образом, все вышеописанные методы дают возможность получения БАВ соответствующей очистки и заданного качества. Кроме того, методы глубокой очистки позволяют получать лекарственные препараты из растительного сырья практически во всех лекарственных формах для внутреннего и наружного применения.

9.4. ПРЕПАРАТЫ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

9.4.1. Алкалоиды

Алкалоидами называют сложные по структуре органические азотсодержащие соединения основного характера, образующиеся, главным образом, в растительных организмах. Сегодня известно около 6000 алкалоидов, из которых около 50 имеют животное происхождение. Из всего растительного мира алкалоиды синтезируют 10% растений. Термин «алкалоиды» предложен в 1818 г Мейснером для растительных азотистых оснований, которые сложно получить и которые обладают сильным физиологическим действием.

Как правило, в растении содержится смесь нескольких алкалоидов, иногда их количество достигает 20, большинство из которых сходны по строению, однако у некоторых растений содержится всего лишь один алкалоид. Содержание алкалоидов в сырье может варьироваться от десятых и сотых долей процента (листья белены черной 0,01 – 0,07%) до 10-15% (кора хинного дерева, корни барбариса). В растениях алкалоиды содержатся в виде солей органических кислот: лимонной, янтарной, яблочной, уксусной, щавелевой; иногда в виде солей минеральных кислот: серной, фосфорной. Неорганические основания, а также карбонаты и гидрокарбонаты натрия и калия переводят алкалоиды из солей в основания, что широко применяют в технологии выделения алкалоидов из водных извлечений. При производстве фитопрепаратов чаще всего извлекают сумму алкалоидов в виде солей или оснований.

Выделение и очистка алкалоидов. Для извлечения *алкалоидов в виде солей* сырье обрабатывают водой или разбавленной кислотой (виннокаменной, лимонной, уксусной и др.) для перевода алкалоидов в соли. Разбавленные рас-

творы кислот используют, если алкалоиды относятся к слабым основаниям и соли их легко гидролизуются в водных растворах. Экстракцию проводят методом 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. Вместе с действующими веществами в извлечение переходят белки, смолы, дубильные вещества и др. Для очистки от сопутствующих веществ кислое водное извлечение подщелачивают раствором аммиака или, если это допустимо, раствором гидроксида или карбоната натрия. Алкалоиды-основания, которые образуются при этом, извлекают органическим растворителем, не смешивающимся с водой. Это дает возможность отделить алкалоиды от большого количества сопутствующих веществ: сахаров, солей, белков, красящих веществ и др. Однако, часть сопутствующих веществ таких как пигменты, органические кислоты, спирты, хлорофилл, воски, жиры, терпены, сложные эфиры, переходит в органический растворитель. Для их отделения от алкалоидов добавляют 1-5% раствор хлороводородной или серной кислоты. Алкалоиды-основания снова становятся солями, которые переходят в водно-кислотный слой, а все липофильные соединения остаются в органическом растворителе. Процедуру повторяют несколько раз, так как одной такой обработки недостаточно.

Для удаления остатков пигментов, солей железа и др. водный раствор алкалоидов обрабатывают активированным углем, после чего раствор фильтруют и снова подщелачивают 25% раствором аммиака до pH 11-12. Полученный раствор алкалоидного основания является более чистым, и после отгонки растворителя дает так называемую «сумму алкалоидов», которая и подвергается дальнейшей обработке. При этом из растительного сырья извлекается 45 – 60% алкалоидов. Преимуществом данной технологии является то, что в качестве экстрагента используется вода. А к недостаткам можно отнести трудоемкость, многостадийность, использование сложного оборудования. Также при выделении алкалоидов на границе раздела фаз может образоваться стойкая эмульсия, что затрудняет выделение алкалоидов и приводит к их потерям, а при концентрировании вытяжки возможно разложение и окисление алкалоидов.

В последнее время для выделения алкалоидов из водных извлечений применяют сорбционные методы, чаще всего путем пропускания раствора че-

рез колонки, наполненные ионообменными смолами. Десорбцию алкалоидов проводят обработкой сорбента вначале водным раствором щелочи, а затем органическим растворителем. После отгонки органического растворителя получают «сумму алкалоидов», которую подвергают дальнейшей очистке для получения индивидуального вещества. При десорбции растворителем, не смешивающимся с водой, алкалоиды извлекают из него кислотами.

В некоторых случаях для выделения алкалоидов в качестве экстрагента используют этиловый спирт. Для очистки спиртовых растворов сначала удаляют спирт при температуре 30-40°C, а кубовый остаток в испарителе обрабатывают водой или разбавленной кислотой. Часть смолистых веществ при этом остается нерастворимой и обычно их отделяют путем фильтрации. Эти смолы часто адсорбируют значительное количество алкалоидов, поэтому их обрабатывают несколько раз горячей водой (или разбавленной кислотой) до полного выделения алкалоидов.

Экстракция *алкалоидов в виде оснований* требует в технологии дополнительные операции. При этом способе необходимо предварительно выделить свободные алкалоиды, находящиеся в растительном сырье, и лишь затем его экстрагируют. Для извлечения алкалоидов в виде оснований растительное сырье сначала обрабатывают слабой щелочью – раствором аммиака или гидрокарбонатом натрия. Выбор подходящей щелочи является очень важным моментом, так как, с одной стороны, многие алкалоиды очень чувствительны к действию сильных щелочей и могут при этом подвергаться нежелательным изменениям, а с другой - некоторые алкалоиды представляют собой настолько сильное основание, что для его выделения из солей недостаточно слабых оснований, таких как аммиак. Затем проводят экстракцию органическим растворителем. Так как свободные алкалоиды растворимы не только в воде и спирте, но и в большом числе органических растворителей, то выбор экстрагента в этом случае гораздо богаче. Чаще всего для этой цели применяют бензол, дихлорэтан, трихлорэтилен, реже - эфир, хлороформ, четыреххлористый углерод, петролейный эфир и др. Экстрагирование проводят методом противотока. В результате экстракции алкалоиды-основания переходят в раствор вместе с сопутствующими веществами. Очистку проводят переводом алкалоидов-оснований в алкалоиды-соли и наоборот, пока органический растворитель, который содержит сумму алкалоидов-оснований, не станет чистым. Извлечения алкалоидов, полученные

путем щелочной экстракции, обычно содержат меньше сопутствующих веществ, чем водные и спиртовые извлечения, при этом из растительного сырья извлекается 55 – 65% алкалоидов, что является преимуществом данного метода. К недостаткам данного способа можно отнести необходимость использования большого количества органического растворителя, что влечет за собой повышенные требования по технике безопасности производства, а также трудоемкость процесса.

Жидкие и газообразные алкалоиды получают методом перегонки с водяным паром.

В последнее время более широко внедряется в практику производства алкалоидов **ионный обмен**. На основе обобщенного опыта по выделению алкалоидов в ГНЦЛС (г. Харьков) была создана функционирующая и в настоящее время схема получения индивидуальных алкалоидов с помощью катионитов КУ-1, КУ-2, КУ-5, СДВ-3Т, СБС-3, КРУ, которая представлена на рис. 9.6.

Эта технологическая схема состоит из следующих стадий:

1. Экстракция алкалоидов из растительного сырья. Экстракцию проводят водой или разбавленным раствором хлороводородной или серной кислот, что зависит от основности алкалоидов и характера органических кислот, в виде солей которых алкалоиды содержатся в сырье.

2. Сорбция суммы алкалоидов на катионите, которую проводят в динамических условиях в батарее из 4-5 аппаратов колонного типа. Слой ионита неподвижен, извлечение из ЛРС движется по принципу прямотока, что позволяет насыщать ионит алкалоидами максимально.

3. Десорбция алкалоидов в виде очищенной суммы из катионита раствором аммиака в этиловом, метиловом или изопропиловом спирте. Процесс десорбции проводят по принципу противотока, при этом алкалоиды десорбируются в виде оснований.

4. Выделение алкалоидов из спиртово-аммиачного элюата с применением обычных химических методов. Как правило, это отгонка спирта в вакууме с выпадением в осадок при этом алкалоидов.

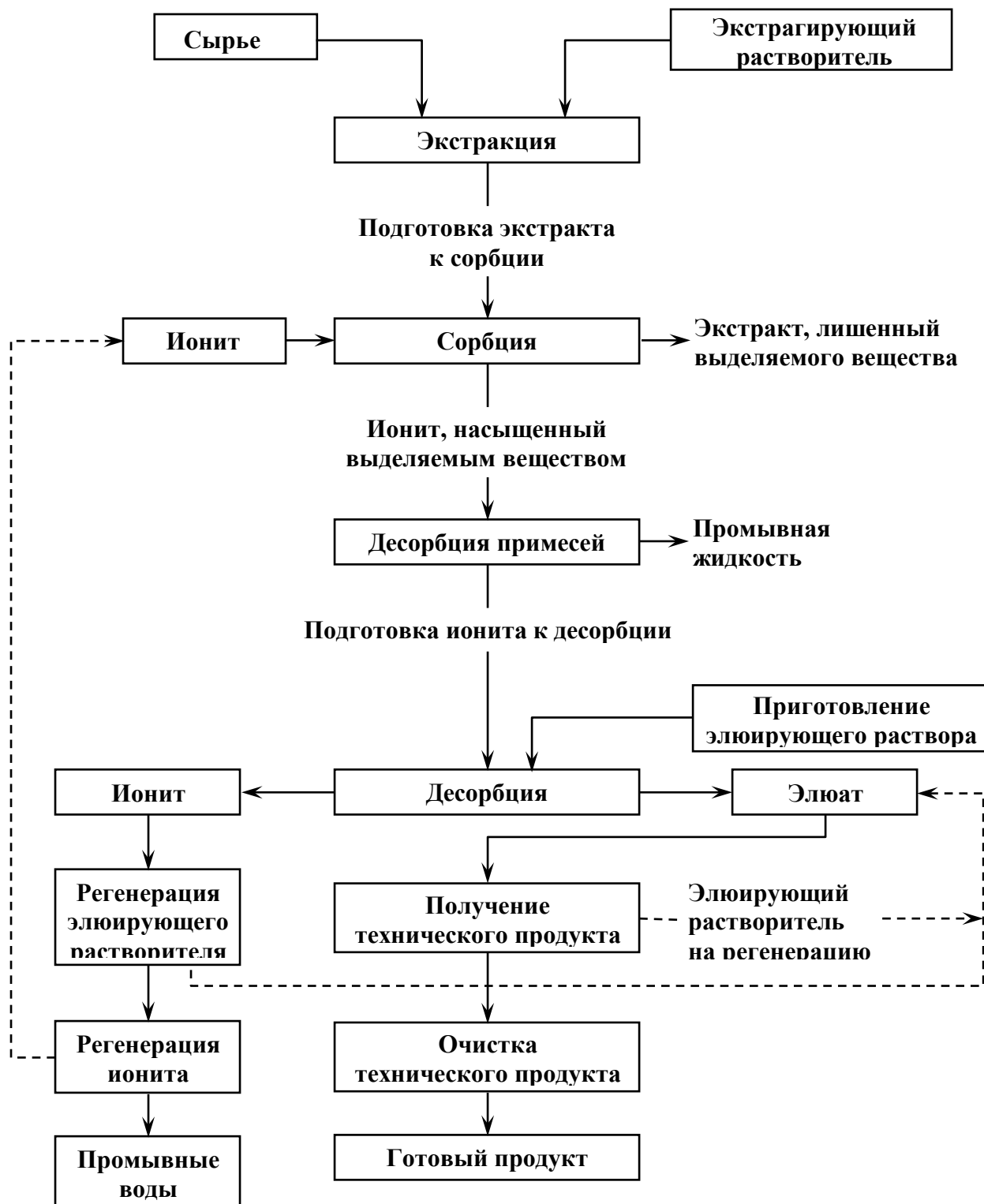


Рис. 9.6. Схема получения алкалоидов с помощью ионитов

5. Регенерация катионита, которую проводят промывкой водным раствором аммиака, горячей водой и специальной обработкой раствором хлороводородной кислоты для перевода его в Н-форму.

Данный метод менее трудоемок по сравнению с другими методами, удобен с точки зрения техники безопасности производства и предпочтителен из-за

простоты оборудования и относительной дешевизны вспомогательных материалов. По этой технологической схеме в промышленном производстве выделяют морфин из коробочек масличного мака, цитизин из травы термопсиса, скополамин из семян коробочек дурмана и др.

Иногда для выделения и очистки алкалоидов используются электрохимические методы, а именно **метод электродиализа**. Растительный материал экстрагируют водой или спиртовым раствором для получения алкалоидов в виде солей. Затем вытяжку помещают в электродиализатор, который состоит из трех камер, разделенных полупроницаемыми мембранами. Роль мембран выполняют целлофановые, керамические или пергаментные перегородки. В среднюю камеру заливают полученное извлечение, а в крайние камеры помещают: в одну – анод, а в другую – катод и заполняют их водой очищенной. После заполнения всех камер в систему подается постоянный ток, подача которого происходит до получения отрицательной реакции на алкалоиды в камере, где находилось извлечение. При этом катионы солей алкалоидов и других соединений переходят в катодное пространство, а анионы – соответственно в анодное. Дальнейшее выделение алкалоидов проводят их осаждением в виде оснований раствором аммиака и экстрагированием органическим растворителем. Данный метод не нашел широкого применения из-за малой эффективности и сложности эксплуатации оборудования.

Метод электродиализа также предусматривает возможность совмещения экстракции растительного сырья, выделения алкалоидов и их очистки. Электродиализатор, работающий по такой схеме, описан в главе 8.

Для разделения алкалоидов и выделения индивидуальных веществ в промышленных условиях используют различные методы, основанные на специфических физико-химических свойствах алкалоидов (растворимости, полярности, основности, температуры кипения, образования производных и др.):

- вакуум-разгонка (разделение алкалоидов по их температуре кипения). Метод применим при получении пахикарпина.

- дробная кристаллизация (разделение алкалоидов по их растворимости). Используется для разделения платифиллина и сенецифиллина, морфина и кодеина, стрихнина и бруцина, эфедрина и псевдоэфедрина.

- жидкостная экстракция (разделение алкалоидов на основе селективной растворимости веществ в различных растворителях). Применяют для разделения тебаина и кодеина, лобелина и гиндарина.
- дробный перевод алкалоидов из солей в основания (разделение алкалоидов в зависимости от их основности). Метод применим для разделения гиосциамина и скополамина, а также отделения папаверина и наркотина от тебаина и кодеина.
- сорбция алкалоидов и их избирательное элюирование (десорбция) (разделение алкалоидов в зависимости от их полярности). В качестве сорбентов обычно применяют окись алюминия, силикагель, а из элюентов – петролейный эфир, бензол, спирт, хлороформ, гексан, этанол и др.
- получение производных алкалоидов, отличающихся свойствами от исходных (например, фенольный гидроксил дает возможность получение фенолятов).

Особенности технологии препаратов, содержащих алкалоиды.

Берберина бисульфат. Препарат получают из корней барбариса обыкновенного путем экстрагирования сырья методом мацерации 95% этиловым спиртом в соотношении 1:10. Вытяжку упаривают, обрабатывают 10% раствором кислоты серной, охлаждают до 3-5⁰С и кристаллизуют в течение 72 часов. Полученные кристаллы заливают 50% этиловым спиртом в соотношении 1:30 и растворяют при нагревании, не допуская кипячения, в течение 15-20 минут. Горячий раствор фильтруют и помещают в кристаллизатор, где выдерживают при температуре 3-5⁰С 12 часов. Выход продукта составляет 65-70%. Применяют как желчегонное средство в форме таблеток по 0,005 г. Список Б.

Глауцина гидрохлорид. Препарат получают из травы мачка желтого, которую сначала смачивают раствором гидроксида натрия, а затем экстрагируют бензином. Бензин экстрагирует множество липофильных веществ, для удаления которых используют жидкостную экстракцию. Бензиновую фракцию обрабатывают 10% раствором кислоты серной, в который переходят алкалоиды в виде солей, а липофильные вещества остаются в бензине. К кислой вытяжке добавляют натрия хлорид в соотношении 1: 7 для образования глауцина гидрохлорида и его частичного высаливания. Затем избирательно растворимый в хлороформе глауцина гидрохлорид экстрагируют хлороформом, отделяя таким обра-

зом его от других алкалоидов. Для удаления фенольных соединений глауцин промывают раствором натрия гидроксида. Хлороформный раствор с глауцина гидрохлоридом пропускают через хроматографическую колонку с алюминия оксидом, на котором сорбируются сопутствующие вещества и другие алкалоиды. А элюированный раствор глауцина упаривают до 1/100 от первоначального объема и осаждают глауцин петролейным эфиром. Плохо растворяющийся в петролейном эфире глауцин выпадает в осадок, его растворяют в метиловом спирте с добавлением концентрированной хлороводородной кислоты (рН 4-5) и затем кристаллизуют при температуре 5-8⁰С. Выпавший осадок промывают ацетоном, эфиром и сушат. Выход продукта составляет около 75%. Полученная субстанция угнетает кашлевой центр, обладает периферической адренолитической активностью. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 0,05 г. Список Б.

Раунатин. Препарат, содержащий сумму алкалоидов (резерпин, серпентин, аймалин и др.), получают из корней раувольфии змеиной и раувольфии конфертифлора. Извлечение суммы алкалоидов из мелкоизмельченного сырья проводится 10 % раствором уксусной кислоты, так как сырье содержит группу слабых оснований, путем противоточной экстракции в батарее из 4 экстракторов. Сначала из 1 части сырья получают 7,6 части вытяжки, содержащей 0,5 - 0,8 % алкалоидов. Затем вытяжку переводят в реактор для выделения алкалоидов – оснований, для чего ее подщелачивают 25 % раствором аммиака до рН 9-10. Далее следует жидкостная экстракция хлороформом или метилен хлоридом в течение 30 минут. После разделения фаз методом отстаивания слой органического растворителя спускают в разделительную колонку. И еще 1-2 раза выбалтывают с хлороформом или метилен хлоридом до отрицательной реакции на алкалоиды. Вытяжка, собранная в разделительной колонке и содержащая 0,6-0,7 % алкалоидов, подвергается сгущению под вакуумом до 1/5 загрузочного сырья.

Кубовый остаток (сумма оснований алкалоидов) подкисляют концентрированной уксусной кислотой и проводят жидкостную экстракцию солей алкалоидов 5 % раствором уксусной кислоты (2-3 раза). Разделение уксуснокислого раствора алкалоидов от кубового остатка (хлороформного или метиленхлоридного) проводят в распределительной колонне. Затем уксусное извлечение переводят вновь в реактор, подщелачивают 25 % раствором аммиака и проводят жидкостную экстракцию хлороформом или метилен хлоридом в обычном по-

рядке. Органический растворитель отгоняют до получения кубового остатка, равного 1/10 от загруженного сырья, после чего тонкой струей его вливают при интенсивном помешивании в сосуд с бензином. Выпавший осадок алкалоидов собирают на нутч-филтре и промывают петролейным эфиром. Сушат в кюветах сначала на воздухе, затем в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40⁰С в течение 4 ч. Выпускается в таблетках по 0,002 г. Применяется как гипотензивное средство при гипертонической болезни.

Цитизин. Препарат получают из травы термопсиса путем экстрагирования сырья водой методом мацерации. Процесс выделения алкалоидов проводят путем их сорбции на катионитах, которую проводят в батарее адсорберов по принципу противотока. Десорбцию алкалоидов с катионитов проводят противотоком раствором аммиака в 85% спирте этиловом. Элюированный раствор, содержащий в 4 раза больше сопутствующих веществ чем алкалоидов, упаривают 1/10. К водному остатку добавляют натрия хлорид для высаливания цитизина, последний затем экстрагируют хлороформом. Хлороформное извлечение обрабатывают углем активированным и обезвоживают. Хлороформ отгоняют под вакуумом, остаток промывают ацетоном и сушат. Затем субстанцию растворяют в ацетоне при кипячении и подвергают перекристаллизации. Выход готового продукта составляет 80%. Препараты цитизина применяют в качестве стимуляции дыхательного центра.

Эрготал – препарат, содержащий сумму фосфорнокислых солей алкалоидов спорыньи. Сырьем для получения эрготала служит спорынья, которая содержит семь пар стереоизомерных алкалоидов. Каждому левовращающему и биологически активному алкалоиду соответствует его правовращающий, практически не активный стереоизомер. Из них 6 пар алкалоидов: эрготамин–эрготаминин, эргостин–эргостинин, эргокрестин–эргокрестинин, эргокриптин–эргокриптинин – представляют собой группу водонерастворимых, а эргомитрин–эргомитринин – растворимых в воде. Алкалоиды спорыньи весьма не стойкие соединения, чувствительные к свету, кислороду воздуха, высокой температуре. Они легко переходя из одной изомерной формы в другую, разлагаются и образуют прочные комплексы со своими правовращающими изомерами и растворителями. Поэтому все операции по выделению алкалоидов спорыньи проводят при пониженной температуре в токе углерода диоксида.

Технология эрготала разработана в 1954 г. в ГНЦЛС (г. Харьков). Спорынью замачивают в воде при температуре не выше 10°C на 1-2 ч. Водную жидкость, содержащую главным образом красящие вещества, сливают, а растительное сырье промывают в проточной воде, пока стекающая жидкость не станет бесцветной. Разбухшую и промытую спорынью пропускают сквозь валковые мельницы и превращают в тонкие расплюснутые пластинки, имеющие большую суммарную поверхность. Измельченное сырье обрабатывают водным раствором кислоты хлороводородной, имеющей значение pH 1,7, в экстракторе с паровой рубашкой, через которую подается холодная вода. В этих условиях в раствор переходят, главным образом, красящие и другие сопутствующие вещества, алкалоиды практически не извлекаются. Образовавшуюся вытяжку сливают, а спорынью экстрагируют водным раствором кислоты хлороводородной (значение pH 1,9-2,1) при температуре не выше 10°C .

Кислый водный экстракт, содержащий сумму алкалоидов спорыньи и сопутствующие вещества (аминокислоты, амины, органические кислоты и др.), переносят в реактор с мешалкой и обрабатывают натрия хлоридом, взятым в количестве 25 % от объема раствора. «Высол» - хлопьевидный коллоидный осадок, содержащий сумму солей алкалоидов спорыньи, белки, слизи и незначительное количество красящих веществ, отделяют от жидкости на суперцентрифуге. Влажный осадок смешивают с магнезия оксидом и раствором аммония гидроксида для превращения солей алкалоидов в основания. Во избежание окисления алкалоидов эта операция проводится в токе углерода диоксида. Для связывания воды пастообразный осадок смешивают с гипсом. Затвердевшую массу пропускают через гранулятор. Гранулы помещают в закрытый шкаф и оставляют в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере углерода диоксида до полного затвердевания.

Высохшие гранулы помещают в реактор и трижды экстрагируют метилен хлоридом. Полученное извлечение обрабатывают кизельгуром для обесцвечивания и высушенным натрия сульфатом для обезвоживания. Экстракция гранул и последующая обработка раствора ведется в атмосфере углерода диоксида. Из очищенных растворов отгоняют большую часть растворителя при температуре не выше 40°C . Кубовый остаток, представляющий собой концентрированный раствор алкалоидов в метилен хлориде, выливают тонкой струей при непрерывном помешивании в 7-ми кратный объем бензина. При этом алкалоиды, не-

растворимые в бензине, выделяются в виде белого или светло-серого осадка. Осадок отделяют от бензина отсасыванием в токе углерода диоксида и для окончательного удаления растворителя помещают в вакуум-эксикатор. Сухой остаток содержит около 95 % алкалоидов. Общий выход по алкалоидам составляет около 60 %.

Сумму алкалоидов растворяют в безводном ацетоне, насыщенным углерода диоксидом, раствор фильтруют и при температуре 10⁰С смешивают с раствором кислоты фосфорной в абсолютном этаноле. При отстаивании в холодильнике в осадок выделяется сумма фосфорнокислых солей алкалоидов спорыньи, нерастворимых в ацетоне. Осадок отделяют от маточника, промывают ацетоном и высушивают в токе углерода диоксида при защите от света.

В настоящее время для получения эрготала используют искусственно выращенную спорынью, которая отличается от дикорастущей составом алкалоидов, их растворимостью и другими свойствами. В связи с этим в ГНЦЛС (г.Харьков) разработан способ получения эрготала по последующей схеме: экстракция алкалоидов из спорыньи кислотой хлороводородной (значение pH 1,7-1,9) при температуре 10⁰С; адсорбция алкалоидов из кислого водного экстракта на кизельгуре или другом кремнийсодержащем сорбенте в присутствии 10 % натрия хлорида; десорбция алкалоидов с кизельгура метилен хлоридом или хлороформом в присутствии щелочного агента и упаривание элюатов до небольшого объема; смешивание упаренных элюатов с алюминия оксидом для хроматографии и высушивание этой смеси; элюирование алкалоидов с алюминия оксида смесью бензола и хлороформа (1:1) и упаривание элюата досуха; растворение остатка в ацетоне и осаждение эрготала этанольным раствором кислоты фосфорной. Выход суммы фосфорнокислых солей алкалоидов по этому способу составляет не менее 80 %.

Эрготал – порошок белого или серого цвета. Выпускается в таблетках по 0,0005 и 0,001 г и в виде 0,05 % раствора для инъекций в ампулах по 1 мл. Раствор готовят в асептических условиях с добавлением консерванта – хлорбутанолгидрата 0,05 % и стабилизаторов - натрия метабисульфита, кислоты винной. Препараты спорыньи хранят по списку Б в прохладном (не выше +5⁰С), защищенном от света месте. Применяются в основном в гинекологической практике.

Эрготамина гидротартрат получают экстрагированием из рожков спорыньи. Вытяжку очищают, получают сумму алкалоидов, выделяют эрготамина

сульфат, эрготамина-бензол-кристаллы, эрготамина-ацетон-кристаллы, эрготамина гидротартрат. Все операции проводятся в затемненном помещении, при красном свете и пониженной температуре.

Измельченные до 0,8-2 мм склерозии спорыньи замачивают 5 % раствором аммиака, хорошо перемешивают и переносят в экстрактор с мешалкой. Экстракцию проводят дихлорэтаном методом бисмацерации: сначала настаивая 5 ч, затем – 3 ч, периодически перемешивая. Полученную вытяжку фильтруют на друк-фильтре. Дальнейшую очистку проводят сменой растворителя - фильтрат обрабатывают 2 % раствором кислоты виннокаменной, затем подщелачивают 25 % раствором аммиака до значения pH 8-9 и извлекают алкалоиды хлороформом. Хлороформный раствор алкалоидов обезвоживают, фильтруют и упаривают под вакуумом. Упаренное извлечение вливают в 7-кратный объем эфира петролейного и оставляют на 5 ч в холодильнике. Выпадает кристаллический осадок, содержащий сумму алкалоидов, его сушат в токе азота, углерода диоксида или под вакуумом при температуре не выше 60⁰С. Осадок растворяют в кислоте уксусной ледяной (на водяной бане при температуре 35-37⁰С), обрабатывают 1 % раствором кислоты серной в метаноле и выдерживают при температуре 20⁰С в течение 48 ч. При этом выпадают кристаллы эрготамина сульфата. Их сушат под вакуумом 4 ч (без нагревания). Обрабатывают смесью бензола с метанолом и подщелачивают 10 % раствором аммиака в метаноле, добавляя его по каплям до значения pH 7. Раствор упаривают в токе азота при температуре 60⁰С, охлаждают и оставляют на 4 ч, получают эрготамин-бензол-кристаллы, которые промывают водой дистиллированной до отрицательной реакции на сульфаты, затем бензолом, сушат и очищают от сопутствующих веществ. Кристаллы растворяют в смеси метанола и эфира, пропуская через колонку с алюминия оксидом для осаждения балластных веществ, а очищенный раствор эрготамин-бензола упаривают в токе азота. В растворе остаются продукты окисления, сопутствующие алкалоиды, а также выпадают кристаллы эрготамин-бензола. Кристаллы растворяют в водном растворе ацетона, охлаждают при температуре 5⁰С в течение 2 ч. Осаждающиеся кристаллы эрготамин-ацетона промывают 90 % ацетоном, сушат в вакуум-эксикаторе в течение 24 ч, растворяют в метаноле и добавляют 5,2 % раствор кислоты виннокаменной. Выдерживают смесь в холодильнике в течение 2 ч, при этом выпадают кристаллы эрготамина гидротартрата. Операцию проводят быстро, чтобы вновь не

образовались эрготамин-ацетон-кристаллы. Осадок отфильтровывают, промывают 90 % раствором метанола и сушат под вакуумом при температуре 20⁰С. Метанольный маточник после отделения эрготамин гидротартрата передают на производство эргометрина.

Эрготамин гидротартрат – кристаллический порошок, без запаха, белого цвета, иногда с сероватым оттенком, мало растворим в воде и этаноле. Формы выпуска: ампулы по 1 мл 0,05 % раствора, флаконы по 10 мл 0,1 % раствора, таблетки (драже) по 0,001 г. Хранение по списку А, в защищенном от света месте, при температуре не выше 10⁰С. Эрготамин является составной частью таблеток «Кофетамин», «Беллатаминал», «Ригетаминал» и др.

Эргометрина малеат получают из метанольных маточников, содержащих алкалоиды, в том числе эргометрин, после осаждения эрготамин тартрата. Так как эргометрин растворим в воде, маточники обрабатывают водой (1:1), упаривают под вакуумом и получают водный раствор эргометрина. Далее проводят очистку жидкостной экстракцией, обрабатывая раствор хлороформом, в который переходят алкалоиды, плохо растворимые в воде. Очищенный водный раствор эргометрина подщелачивают аммиаком и извлекают эргометрин хлороформом. Хлороформный раствор эргометрина обезвоживают, упаривают в токе инертного газа и получают двойное соединение эргометрин-хлороформ, которое растворяют в ацетоне (рН 5,0) и добавлением 3 % раствора кислоты малеиновой на холоду кристаллизуют эргометрина малеат.

Эргометрина малеат также получают из сырья обработкой рожков спорыньи раствором кислоты виннокаменной при температуре 20⁰С в течение 3 ч в соотношении 1:15. Алкалоиды адсорбируют в колонке на кизельгуре, элюируют хлороформом (рН 9) и отгоняют его под вакуумом в токе инертного газа. Остаток, содержащий эргометрин-основание, выдерживают при температуре 5⁰С, растворяют при нагревании в безводном ацетоне, очищают добавлением угля активированного и осаждают эргометрина малеат 3 % раствором кислоты малеиновой в ацетоне, внося ее по каплям, с последующей перекристаллизацией из 50 % этанола. Кристаллы сушат над фосфора оксидом.

Формы выпуска: таблетки по 0,0002 г эргометрина малеата и ампулы по 1 мл 0,02 % раствора. Хранение по списку Б, в защищенном от света месте, при температуре не выше 10⁰С.

Фармацевтическая промышленность выпускает ряд других препаратов, содержащих в своем составе различные алкалоиды: *винбластин, винкристин, галантамина гидробромид, гиндарины гидрохлорид, глауверт, дезоксипеганин, колхамин, колхицин, ликорина гидрохлорид, лобелина гидрохлорид, лобесил, лю-тенурин, пахикарпина гидройодид, платифиллина гидротартрат, сангвиритрин, скополамина гидробромид, табекс, теофиллин, цититон, эфедрина гидрохлорид* и другие.

9.4.2. Флавоноиды

Флавоноиды – это биологически активные вещества, в основе которых лежит дифенилпропановый фрагмент. Они обнаружены почти у всех лекарственных растений, встречаются у микроорганизмов и насекомых. Содержание флавоноидов колеблется от 0,1 до 20%, а иногда до 30% (цветки софоры японской). В настоящее время выделено и идентифицировано около 4000 флавоноидов.

В растениях флавоноиды содержатся в виде гликозидов, реже – в виде агликонов. Гликозиды флавоноидов не растворимы в холодной воде и растворимы в горячей воде и полярных органических растворителях. Плохую растворимость в холодной воде используют для очистки флавоноидов от полярных веществ растворением в горячей воде и осаждением при охлаждении. Агликоны растворимы в неполярных органических растворителях. При нагревании до 200°C эти соединения возгоняются, а при более высокой температуре разлагаются. Под влиянием ферментов гликозиды флавоноидов расщепляются на сахар и агликон, под действием света и щелочей легко окисляются, изомеризуются и разрушаются.

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 мацерацией по принципу противотока, методом противотока в батарее перколяторов, вихревой экстракцией. Первичные извлечения при получении новогаленовых флавоноидных препаратов и препаратов индивидуальных веществ концентрируют в вакуум-выпарных аппаратах типа «Симакс» и обрабатывают петролейным эфиром, хлороформом, гексаном, метилен хлоридом для

удаления хлорофилла, восков, жирных кислот, терпенов, каротиноидов и других веществ. Затем очищенную вытяжку последовательно обрабатывают диэтиловым эфиром, этилацетатом, пропанолом, бутанолом, получая при этом соответствующие фракции.

Выделение и очистка флавоноидов. Разделение и очистку флавоноидов проводят с применением адсорбционно-хроматографических методов. В качестве сорбентов чаще всего используют окись алюминия, силикагель, целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и полиамиды.

Колонки с силикагелем, предварительно обработанные раствором борной кислоты, аммиака или фосфатного буфера, элюируют смесью бутанола с разведенной уксусной кислотой, иногда содержащей бензол или хлороформ, либо смесью ацетона с бензолом (1:3). В колонках с порошком целлюлозы используют все проявители, используемые в бумажной хроматографии. Хорошей разделяющей способностью для многих флавоноидов являются смеси бутанол-уксусная кислота вода (4:1:2, 4:1:5). Колонки с полиамидом и карбоксиметилцеллюлозой элюируют сначала водой, затем водными растворами спирта.

С целью изучения возможности использования анионного обмена для разделения полифенольных соединений в Институте фармакохимии им. К.Т. Кутателадзе (Грузия) была исследована кинетика сорбции флавоноидных агликонов (кемпферола, кверцетина и др.) на анионитах ЭДЕ-10П, ИА-1, АВ-17. Наибольшей емкостью по отношению к полифенольным соединениям обладает анионий ИА-1. Установлено также, что сорбция этих веществ на анионитах идет по механизму гелевой диффузии.

Разработан способ разделения флавоноидов с помощью Сефадекса LH-20, в качестве хроматографического носителя при подвижной фазе применяют смесь бутанола-хлороформа-воды в соотношении 9:4:9.

Особенности технологии флавоноидных препаратов.

Ликвиритон – препарат, содержащий сумму флавоноидов (лакразид, глаброзид и др.) из корней и корневищ солодки уральской или солодки голой. Ликвиритон – это желто-бурый аморфный порошок горьковатого вкуса без запаха. Трудно растворим в воде и спирте. Содержит не менее 70% флавоноидов в пересчете на ликуразид.

Получение вытяжки проводят методом ремацерации с циркуляционным перемешиванием. Полученную объединенную вытяжку упаривают до 1/3 первоначального объема. Полученный концентрат направляют на стадию очистки.

К кубовому концентрату, разогретому до 75°C в реакторе, вливают горячую (85°C) воду в удвоенном количестве по отношению к объему концентрата, при постоянном перемешивании. Процесс ведут в течение 30 мин при температуре 80°C. Затем охлаждают смесь при включенной мешалке до 60°C, далее, без перемешивания, охлаждение ведут до 20-22°C, а затем охлаждают рассолом до 16-17°C в течение 2-3 ч. Второе извлечение проводят водой и этанолом. Для этого к разогретому смолистому остатку добавляют равный объем 80-90% спирта отгона и 30-ти кратный объем горячей (80°C) воды. Получают второе извлечение. В 3-й и 4-й раз подают 10-ти кратный объем горячей воды. Пятую экстракцию проводят, как и предыдущие, но не охлаждают, а горячий водный раствор вместе со смолистым осадком сливают в отстойник, из которого водный слой декантируют, а смолистый осадок выгружают в отвал. Объединенные водные извлечения выдерживают в отстойнике в течение 10-15 ч при температуре 16°C для отделения смолистых веществ.

Далее проводят выделение суммы флавоноидов с помощью адсорбции. Для этого готовят батарею адсорберов, заполненных полиамидным сорбентом. Водные извлечения подают через нижний кран хвостового адсорбера (6-го), верх которого соединяют с низом последующего и т.д. до 1-го-головного адсорбера. После пропускания через адсорберы всех водных извлечений проводят промывку батареи водой.

При этом происходит отделение водорастворимых примесей от флавоноидов. Для полного отделения этих примесей необходимо пропустить через батарею 5-ти кратный объем воды по отношению к массе исходного сырья. Контролируют начало выделения суммы флавоноидов (ликвиритона) качественными реакциями. После появления флавоноидов в последних порциях элюата в батарею начинают подавать 20%-этиловый спирт, который десорбирует из адсорбента ликвиритон. Элюаты сорбируют фракциями и передают их на концентрирование. Первые 2-3 фракции содержат мало ликвиритона, поэтому их присоединяют к промывным водам. Последующие фракции собирают до полного выделения этого продукта. Для выделения ликвиритона необходимо использовать для элюирования 8,5-кратный объем 20% этанола (к массе исходно-

го сырья). Окончание выделения ликвиритона контролируют качественными реакциями со щелочью и с магнием и соляной кислотой (цианизиновая реакция), а также по снижению концентрации флавоноидов в элюате, по результатам количественного содержания флавоноидов. После выделения ликвиритона проводят десорбцию ликуразида 50% этанолом и десорбцию халкорина 70% этанолом.

Элюаты ликвиритона упаривают до объема 1/16 от массы исходного сырья. В концентрате определяют содержание флавоноидов и передают на сушку. Полученный порошок ликвиритона просеивают, расфасовывают в банки оранжевого стекла и герметично укупоривают. Препарат проявляет спазмолитическое, противовоспалительное и антисекреторное действие. Рекомендован для лечения язвенной болезни желудка и хронического гиперацидного гастрита. Выпускается в виде таблеток.

Рутин получают из бутонов софоры японской и травы гречихи посевной. Производство рутина из бутонов софоры заключается в следующем. Сырье экстрагируют водой при кипячении, затем полученную вытяжку фильтруют через нутч-фильтр и охлаждают 24 часа в кристаллизаторе при 5-8⁰С. При этом выпадают кристаллы рутина, которые центрифугируют, получая рутин-сырец. Оставшееся сырье вышеуказанным способом экстрагируют еще 4 раза, после чего объединяют все фракции рутина-сырца. Объединенные фракции растворяют в 95% спирте этиловом и нагревают до их полного растворения, затем раствор фильтруют и подают в вакуум-выпарной аппарат. В этом аппарате производят отгонку спирта. Полученную густую массу охлаждают в кристаллизаторе до 5⁰С на протяжении 24 часов и центрифугируют. Отфильтрованный рутин обрабатывают ацетоном, снова центрифугируют и полученный чистый рутин сушат в вакуум-сушилке при 60-70⁰С.

Силибор – препарат, содержащий сумму флаволигнанов, получаемых из плодов расторопши пятнистой. Экстракция плодов расторопши осуществляют в батарее из шести экстракторов, последовательно соединенных между собой. Экстракцию ведут методом противотока с периодическим настаиванием в пяти экстракторах, 6-й находится на регенерации и перегрузке. В качестве экстрагента используют 80 % этиловый спирт. Сырье настаивают в течение 15-17 ч. при температуре 25-39⁰С. После настаивания извлечение из первого экстрактора через верхний патрубок вытесняют во второй экстрактор, загруженный из-

мельченными плодами расторопши пятнистой, подачей 80 % этилового спирта в нижний патрубок первого экстрактора. Оба экстрактора оставляют для настаивания в течение 15-17 ч при температуре 25-30⁰С.

Аналогично выше описанному заполняют третий, четвертый и пятый экстракторы, каждый раз подавая 80 % этиловый спирт в первый экстрактор. Таким образом, вводят батарею в режим. По истечении времени настаивания, слив извлечения проводят из экстрактора со свежим сырьем (головного экстрактора), при подаче 80 % спирта в экстрактор с истощенным сырьем (хвостовой экстрактор), в сборник. Собранное в сборник извлечение, 6-ти кратное количество по отношению к загруженному в один экстрактор сырью, подают на стадию упаривания в циркуляционный вакуум-выпарной аппарат.

Смолу, полученную на стадии упаривания спиртового извлечения, растворяют в 50 % спирте в соотношении 1:4 и охлаждают до температуры 19-20⁰С, а затем с помощью вакуума передают в мерник для отстаивания. Из мерника отстоявшийся от масел и сопутствующих веществ раствор флаволигнанных соединений передают на обезжиривание в реактор.

Обезжиривание спиртоводного раствора от остаточного количества жирного масла проводят четыреххлористым углеродом в реакторе с мешалкой, разделив спиртоводный раствор на две части. Насыщенный маслами четыреххлористый углерод сливают в сборник отработанного четыреххлористого углерода. В реакторе спиртоводный раствор снова обрабатывают четыреххлористым углеродом. Содержимое перемешивают 10 мин. и после разделения фаз четыреххлористый углерод сливают. Обезжиривание проводят еще 2 раза. Отработанный четыреххлористый углерод отправляют на регенерацию.

Для извлечения суммы флаволигнанных соединений из очищенного спиртоводного раствора применяют хлороформно-спиртовую смесь в соотношении 2:1 (спирт-метилен хлорид). Содержимому дают отстояться 40-50 мин. После разделения фаз хлороформно-спиртовое извлечение сливают и вновь отстаивают.

Упаривание хлороформно-спиртового извлечения проводят в циркуляционном вакуум-выпарном аппарате. Упаренное извлечение растворяют в 70 % спирте в десятикратном количестве. Полученные спиртовые извлечения оставляют на 11 часов, затем фильтруют на нутч-филт্রে. Профильтрованный спиртовой раствор силибора передают в циркуляционный вакуумный аппарат. Упаривание

ривание ведут до получения густого экстракта. Сушку проводят в вакуум-сушильном шкафу, после чего корж силибора измельчают в шаровой мельнице. Хранят в сухом, прохладном месте, защищенном от света.

Применяют силибор в качестве лекарственного средства при острой и хронической форме заболеваний печени и желчных путей, исключая инфекционный гепатит. Силибор относится к веществам малотоксичным. Препарат является гепатозащитным средством и рекомендован для лечения острых и хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей: токсических гепатитов, хронического гепатита, дискинезии желчевыводящих путей. Препарат выпускается в виде таблеток покрытых оболочкой и гранул для детей и является аналогом зарубежных препаратов типа легалона и карсила.

Фламин – препарат, содержащий сумму флавоноидов (флавонол, флавон и флавонон) бессмертника песчаного. Цветки бессмертника экстрагируют 50 % этанолом в батарее из четырех экстракторов методом противотока. Извлечение упаривают в вакуум-аппарате при температуре 65-70⁰С до 1/4 первоначального объема. Образующийся при охлаждении осадок отделяют, растворяют в воде, отстаивают в отстойнике при температуре 1,5-2⁰С в течение пяти часов. В процессе отстаивания смолы выпадают в осадок. Отстоявшийся водный концентрат с помощью вакуума декантируют в сборник, а осадок – смолы из отстойника отправляют в отвал через промежуточный приемник. Отстоявшийся водный концентрат отфильтровывают на нутч-филт্রে с помощью вакуума.

Экстракцию флавоноидов проводят смесью этилацетата и этанола (9:1) из отфильтрованного водного концентрата в шестиступенчатой экстракционной установке, состоящей из шести экстракторов, соединенных между собой последовательно. Каждый экстрактор установки имеет камеру смешения и камеру разделения (ротор). В камере смешения с помощью мешалки идет экстракция флавоноидов. В роторе происходит разделение водной среды и этилацетатно-спиртовой смеси за счет разности плотностей под действием центробежных сил. После разделения растворы поступают на следующую ступень. Подача растворов в установку осуществляется по принципу противотока в соотношении водный концентрат : смесь – 1:2.

Упаривание этилацетатно-спиртовых извлечений проводят в циркуляционном вакуум-выпарном аппарате. Концентрируют извлечение до получения густого сметанообразного кубового остатка. Сушку кубового остатка осуществ-

вляют в вакуум-сушильном шкафу. Сухой корж фламина измельчают на мельнице. Хранят в сухом, защищенном от света месте. Применяют как желчегонное и противовоспалительное средство, при холециститах, холангитах и гепатохолециститах.

К другим препаратам флавоноидов, кроме вышеуказанных, также относятся: *аспалин, калефлон, камилофан, кверцетин, конвафлавин, биовиталь, геровитал, фитулвент, марелин, фитолит, рутин, skutэкс, танацехол, флаванобол, фладекс, флакарбин, флакумин, экстракт бессмертника песчаного, экстракт шлемника байкальского, эсфлазид* и др.

9.4.3. Кумарины. Хромоны

Кумарины – это природные соединения, в основе которых лежит скелет бензо- α -пирона или производные циклизированной орто-оксикоричной кислоты. Кумарин представляет собой лактон ненасыщенной ароматической о-оксикоричной кислоты, называемой кумариновой кислотой. Кумарины распределяются в растениях неравномерно, количество их колеблется от 0,2 до 10%. Они накапливаются преимущественно в плодах, семенах, корнях, коре, цветках и меньше – в траве и листьях. В одном растении часто можно встретить 5-10 кумаринов разного химического строения. Кумарины – кристаллические бесцветные вещества иногда белого или слегка желтоватого цвета с запахом, не расщепляются при длительном нагревании в воде, устойчивы в холодных растворах щелочей, но гидролизуются при действии горячих разбавленных растворов гидроксида натрия или калия. Они также хорошо растворяются в органических растворителях: этиловом и метиловом спирте, хлороформе, дихлорэтане, практически не растворимы в воде.

Хромоны – это природные соединения, которые образуются в результате конденсации γ - пиронового и бензольного колец. Известно более 50 производных хромонов.

Выделение и очистка. Для выделения кумаринов и хромонов из растительного сырья используют преимущественно органические растворители: этиловый спирт, метилен хлорид, бензол, диэтиловый и петролейный эфиры, а также сжиженные газы: жидкую двуокись углерода и хладон-12 (фреон). Извлечения лучшего качества получают при использовании этилового спирта.

Полученный после отгона экстрагента густой экстракт для очистки и фракционирования обрабатывают растворителями: петролейным эфиром, бензолом и хлороформом. Для освобождения от пигментов и эфирных масел при промышленном производстве экстракты обрабатывают активированным углем. Для очистки от сопутствующих веществ применяют методы хроматографии на колонках сорбентов: оксида алюминия и силикагеля. Кумарины и хромоны из колонок хорошо элюируются смесью органических растворителей.

Из концентрированных экстрактов кумарины и хромоны выделяются в индивидуальном виде с применением кристаллизации, а оставшееся в маточном растворе вещество выделяют с применением адсорбционно-хроматографических методов. Этот способ в сочетании с качественным хроматографическим анализом позволяет разделять сложные смеси близких по свойствам веществ и выделять их в индивидуальном состоянии.

Особенности технологии препаратов, содержащих производные кумаринов и хромонов

Ависан – препарат, содержащий очищенную сумму фуранохромонов, включая келлин (до 8 %), а также небольшое количество пирокумаринов и флавонов (акатецин). Измельченные плоды экстрагируют 50 % этанолом. Из экстракта в вакууме отгоняют экстрагент, а сиропообразный остаток высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60-70⁰С до влажности не более 8 %. Сухой остаток измельчают в шаровой мельнице, просеивают. Из 12 килограмм амми зубной получают 1 кг ависана. Ависан – аморфный порошок, желто-бурого цвета, горького вкуса, со слабым своеобразным запахом. Гигроскопичен. Выпускается в таблетках по 0,05 г. Применяют как спазмолитическое средство, оказывающее расслабляющее влияние на мускулатуру мочеточников, применяется при спазмах мочеточников, выведении камней, при почечных коликах. Ависан также уменьшает диуретические явления при острых и хронических циститах. Список Б.

Анетин. Суммарный препарат, получаемый из плодов укропа пахучего. Получают путем экстракции измельченных семян укропа 50 % этиловым спиртом по принципу противотока в экстракционной батарее, состоящей из шести экстракторов. Экстракт высушивают и измельчают. Применяется как спазмолитическое средство.

Келлин (Синонимы: Amicardine, Khellinorm, Vissamin, Ammikhelline) – суммарный препарат, содержащий фуранохромоны и пиранокумарины. Получают из плодов и надземной части амии зубной экстрагированием кипящей водой в соотношении 1:10 в течение 2 часов. Затем вытяжку охлаждают до 25-30⁰С и нейтрализуют натрия гидрокарбонатом для перевода фенола в феноляты, что позволяет отделить фенольные соединения от келлина. Далее в вертикальном экстракторе проводят жидкостную экстракцию дихлорэтаном. Полученную вытяжку помещают в вакуум-выпарной аппарат, где отгоняют растворитель. Смолообразный остаток обрабатывают бензином и фильтруют через друк-фильтр. Полученный келлин растворяют при нагревании в 95% спирте этиловом и добавляют активированный уголь. Смесь фильтруют и охлаждают в кристаллизаторе до 0-3⁰С. Мелкокристаллический келлин отфильтровывают на друк-фильтре, промывают спиртом и сушат под вакуумом при 40-50⁰С. Выход продукта составляет 40%.

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 покрытых оболочкой по 0,02 г и ампулах по 2 мл 0,25% раствора. Хранение по списку Б. Келлин входит в состав препарата «Келатрин», «Ависан», «Келаверин», «Фитолит», «Марелин» и «Викалин».

Также к препаратам кумаринов и хромонов относятся *аммифурин, бероксан, даукарин, пастинацин, псоберан, псорален, фловерин*.

9.4.4. Сердечные гликозиды

Это особая группа стероидных веществ производных циклопентанопергидрофенантрена, 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. Среди природных гликозидов сердечные гликозиды занимают особенное место, так как не имеют синтетических аналогов. Около 300 видов растений синтезируют сердечные гликозиды.

В химическом отношении сердечные гликозиды представляют собой ненасыщенные стероидные лактоны, которые имеют специфическую пространст-

венную ориентацию молекул. В зависимости от строения лактонного кольца эти соединения подразделяют на две группы: карденолиды и буфадиенолиды. Карденолиды имеют ненасыщенное пятичленное лактонное кольцо. Буфадиенолиды содержат ненасыщенное шестичленное кольцо с двумя двойными связями. Лактонное кольцо обуславливает кардиотоническое действие, так как отсутствие или разрыв кольца приводит к полной потере физиологической активности.

Сердечные гликозиды – бесцветные или белые кристаллические, реже аморфные, вещества без запаха, горькие на вкус, оптически активные, имеющие температуру плавления 100-270 °С. Большинство из них мало растворимы в воде, хорошо растворимы в водных растворах метилового и этилового спирта, хуже – в хлороформе и дихлорэтаноле, не растворимы в петролейном эфире и бензине, склонны к гидролизу. Сердечные гликозиды, за редким исключением, 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 сердечных гликозидов. Методы выделения сердечных гликозидов из растений имеют более чем столетнюю историю и непрерывно совершенствуются. Именно растения продолжают оставаться единственным промышленным источником их получения.

Химическая нестабильность, большая чувствительность к действию Кислот, оснований, ферментов затрудняет выделение гликозидов. Поэтому выделение и очистка сердечных гликозидов основаны на щадящих методах их выделения и очистки. Экстракцию сердечных гликозидов из растений, учитывая их растворимость, обычно осуществляют органическими растворителями (как правило, 30-70% этиловым спиртом), предварительно проведя обезжиривание сырья бензином или петролейным эфиром. Затем вытяжку сгущают и переводят гликозиды в водный или водно-спиртовой раствор. После очистки извлечения от смол и хлорофилла гликозиды экстрагируют органическими растворителями, которые не смешиваются с водой, и упаривают извлечение. Очищают вытяжку ацетатом свинца или гидроксидом алюминия и извлекают гликозиды из водного раствора органическими растворителями разной полярности (диэтиловый эфир, хлороформ, смесь хлороформа и этанола). Затем проводят их хроматографическое разделение и кристаллизацию. Процесс экстрагирования сер-

дечных гликозидов достаточно сложный и многостадийный, но оправдывает себя качеством очистки сердечных гликозидов от многочисленных сопутствующих веществ.

Особенности технологии препаратов сердечных гликозидов.

Адонизид. Это прозрачная, слегка желтоватого цвета жидкость, своеобразного запаха, горького вкуса. В 1 мл содержится 23-27 ЛЕД, или 2,7-3,5 КЕД.

Его получают из травы адониса весеннего (горицвета или черногорки) по технологии, разработанной Ф.Д.Зильберг (ВНИХФИ, г. Москва). Измельченную траву горицвета весеннего (активность не менее 50-66 ЛЕД в 1 г) экстрагируют циркуляционным способом в аппарате типа Сокслета. В качестве экстрагента используют смесь, состоящую из 95 частей хлороформа и 5 частей 96% этанола (или 95 ч четыреххлористого углерода и 5 ч 96% этанола) по объему. Указанные экстрагенты получили названия «универсальных», так как относительно хорошо извлекают все сердечные гликозиды. В то же время сопутствующие гидрофильные вещества переходят в эти смеси в незначительных количествах. Экстракцию растительного сырья проводят до полного извлечения гликозидов (отсутствие сердечных гликозидов определяют по отрицательной реакции Легалю). В полученном извлечении наряду с гликозидами (адонитоксин, цимарин и др.) содержатся хлорофилл, органические кислоты, смолоподобные вещества и др. Отделение суммы гликозидов от основной массы гидрофобных сопутствующих веществ осуществляют путем смены растворителя. Для этого из полученного извлечения отгоняют экстрагент при температуре не выше 60°C и разрежении не менее 450 мм. рт. ст. Когда кубовый остаток в испарителе по массе приблизительно будет равен взятому количеству сырья, к нему добавляют равное количество воды и продолжают упаривание до полного удаления хлороформа и этанола. При этом в осадок выпадают все нерастворимые в воде вещества (хлорофилл, смолы и др.). Водный раствор, содержащий сумму гликозидов, небольшое количество пигментов и других сопутствующих веществ, сливают и фильтруют на нутч-филтре через двойной слой фильтровальной бумаги и слой алюминия оксида толщиной 1-1,5 см. Эта операция служит для удаления оставшихся в растворе сопутствующих веществ, причем алюминия оксид практически не адсорбирует сердечные гликозиды, и они переходят в фильтрат.

В фильтрате определяют биологическую активность. Из 275 кг травы горьцвета (50-60 ЛЕД) получают около 100 кг концентрата адонизиды (100-200 ЛЕД в 1 мл). После этого к концентрату добавляют этанол, хлорбутанолгидрат и воду в таком количестве, чтобы в 1 мл конечного продукта содержалось 20 % этанола, 0,5 % хлорбутанолгидрата и 23-27 ЛЕД. Препарат предназначен для внутреннего применения и выпускается во флаконах темного стекла по 15 мл. Хранят адонизид по списку Б. Препарат контролируют ежегодно. Применяют в качестве сердечного (кардиотонического) средства.

Адонизид-концентрат с активностью 85-100 ЛЕД в 1 мл и содержанием этанола не менее 20 % выпускается в бутылках, как полуфабрикат, который входит в состав препаратов «Кардиовален» и «Кардиофит». Список А.

«Сухой адонизид» предложен Н.А. Бугрим и Д.Г. Колесниковым (ГНЦЛС, г. Харьков). Он получен дополнительной очисткой адонизид-концентрата. Сумму гликозидов экстрагируют из водного раствора хлороформно-этанольной смесью (2:1). Полученное извлечение упаривают, остаток растворяют в 20 % этиловом спирте и раствор пропускают через колонку, заполненную алюминия оксидом сорта «для хроматографии». Колонку промывают 20 % этанолом до отрицательной реакции подлинности в элюате. Из объединенных элюатов и фильтрата экстрагируют гликозиды хлороформно-этанольной смесью (2:1). Извлечение обезвоживают высушенным натрий сульфатом, упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 95 % этаноле. Из полученного раствора гликозиды осаждают эфиром. Осадок отделяют и сушат. Получают аморфный желтый порошок горького вкуса, негигроскопичный, стойкий при хранении в обычных условиях. Выход из 2 кг адонизид-концентрата (85 ЛЕД в 1 г) составляет 8,1-8,5 г адонизиды сухого. Биологическая активность препарата 14000-20000 ЛЕД в 1 г. Применяют для приготовления таблеток, содержащих по 0,00075 г адонизиды, активность 1 таблетки 10-15 ЛЕД. Одним из таких препаратов являются таблетки «Адонис-бром».

Лантозид получают из листьев наперстянки шерстистой (активность не менее 60 ЛЕД в 1 г). Листья измельчают и экстрагируют 24 % этанолом в 2 экстракторах. В экстрактор № 1 загружают 50 кг сырья, заливают 8-кратным количеством этанола и настаивают в течение 16-20 ч. Для ускорения диффузии растворитель циркулирует 2-3 раза. Полученный экстракт в количестве 300 л сливают в отстойник для осаждения сопутствующих веществ. В экстрактор № 1

заливают новую порцию 24 % этанола в количестве 400 л и настаивают 16-20 ч. Затем ее сливают и используют в качестве экстрагента свежей порции сырья, загруженного в экстрактор № 2. Через 16-20 ч извлечение из экстрактора № 2 сливают в отстойник для осаждения сопутствующих веществ, а в него снова заливают 400 л 24 % этанола и оставляют для настаивания на 16-20 ч, после чего экстракт сливают и используют для следующей порции сырья.

Из отработанного сырья в экстракторе № 1 рекуперировывают этанол, в него загружают новую порцию сырья и настаивают с извлечением, полученным из экстрактора № 2 и т.д. Последующую экстракцию проводят так же, как описано выше. В каждой отдельной порции водно-этанольного экстракта в количестве 300 л осаждают сопутствующие вещества 40 % водным раствором свинца уксуснокислого, который прибавляют постепенно по 1,0-1,5 л при перемешивании. Всего на осаждение расходуется 20 л раствора свинца уксуснокислого. По достижении полноты осаждения, которая определяется по отсутствию помутнения пробы при прибавлении к ней нескольких капель раствора свинца уксуснокислого, образовавшийся аморфный осадок отстаивают 18-20 ч. Прозрачный раствор сифонируют, а оставшуюся часть вместе с осадком отфильтровывают через бейтинг. Раствор объединяют с фильтратом и обрабатывают для осаждения ионов свинца 25 % раствором натрия сульфата, добавляя его порциями по 0,5 л. На полное осаждение ионов свинца расходуется 12 л раствора.

Из очищенного водно-этанольного экстракта гликозиды извлекают органическим растворителем. Для этого 200 л экстракта и 20 л смеси метилен хлорида и этанола (3:1) перемешивают в аппарате с мешалкой в течение 30 мин, затем на 30 мин оставляют для расслаивания и отстоявшийся нижний слой раствора гликозидов в метилен хлориде сливают. Операцию повторяют 3 раза, каждый раз загружая в аппарат по 20 л смеси метилен хлорида с этанолом (3:1). Экстракт обезвоживают высушенным натрием сульфатом, отгоняют растворитель при температуре 37-40 °С и вакууме. Кубовый остаток в количестве 1,5-2,0 л сливают в кристаллизатор и помещают в вытяжной шкаф. По мере испарения метилен хлорида выделяется сумма гликозидов в количестве 285,8 г. Гликозиды растворяют в 3 л 96 % этанола и определяют биологическую активность. На основании полученного анализа в раствор добавляют этанол и воду с таким расчетом, чтобы активность препарата составляла 10-12 ЛЕД в 1 мл, а содержание этанола - 68-70 %. Полученный раствор фильтруют на фильтр-прессе через

стерилизующие пластины. Технология препарата разработана в ВИЛАР (г. Москва).

Лантозид выпускают во флаконах-капельницах по 15 мл. Хранят по списку Б. Применяют главным образом в амбулаторной практике для поддерживающей терапии при хронической недостаточности кровообращения.

Коргликон получают из травы ландыша майского и его географических разновидностей – закавказского и дальневосточного. Технология препарата разработана в ГНЦЛС (г. Харьков).

Траву ландыша (биологическая активность не менее 120 ЛЕД) экстрагируют 80 % этанолом в батарее из 4 экстракторов методом противотока. В первый экстрактор загружают 45 кг травы, 3,0 кг кальция карбоната, 0,3 кг кальция оксида, заливают 250 л 80 % этанола. Через 8-10 ч извлечение из первого экстрактора передавливают во второй подачей в него свежего экстрагента. После заполнения всех экстракторов и по истечении нужного времени настаивания в последнем экстракторе собирают экстракт со скоростью 20 л/ч. Его подают в вакуум-выпарной аппарат и полностью отгоняют этанол при температуре 50-60 °С и вакууме. К кубовому остатку прибавляют раствор 10 г квасцов алюмокалиевых в 50 мл воды очищенной и отстаивают в течение 3-5 ч. Отстоявшийся раствор отделяют от смол фильтрованием через марлю. Смолу промывают раствором натрия хлорида (0,3 кг на 20 л воды) до полного извлечения из нее гликозидов.

Водный раствор гликозидов фильтруют на нутч-фильтре через один слой бязи и два слоя фильтровальной бумаги и передают на адсорбционную колонку из нержавеющей стали, высотой 75 см, диаметром 30 см, заполненную 18 кг алюминия оксида второй группы активности. Через колонку последовательно пропускают раствор гликозидов, промывные воды и 40 л обессоленной воды. При этом водный раствор гликозидов полностью очищают от дубильных веществ. Прошедший через колонку раствор должен иметь значение рН 6,0-7,0; если оно ниже 6,0, раствор нейтрализуют натрия гидрокарбонатом.

Гликозиды из водного раствора переводят в органический растворитель, повторно обрабатывая его хлороформом до обесцвечивания последнего, а затем смесью хлороформ-этанол (3:1), при добавлении аммония сульфата, до полного извлечения гликозидов. Хлороформно-этанольное извлечение обезвоживают высушенным натрия сульфатом и упаривают при температуре 70-80 °С. К кубовому остатку в количестве 6 л прибавляют 0,5 кг высушенного натрия сульфата

и 0,1 кг угля активированного, оставляют на 2 ч и фильтруют через фильтровальную бумагу. Очищенный кубовый остаток упаривают при температуре 80-90⁰С и вакууме. Сухой остаток растворяют в 3 л воды очищенной, фильтруют и подают на колонку, заполненную 3 кг алюминия оксида I-II группы активности. Колонку промывают водой очищенной. Из очищенного водного раствора гликозиды извлекают хлороформно-этанольной смесью (4:1). Извлечение обезвоживают высушенным натрия сульфатом и сгущают под вакуумом до 1 л кубового остатка. К нему приливают эфир этиловый, быстро перемешивают и эфир сливают. Остаток растворяют в 1,3 кг ацетона, добавляют 0,1 кг угля активированного и фильтруют. Фильтрат упаривают до консистенции экстракта густого. Экстракт растирают с безводным эфиром, эфир сливают и операцию повторяют 5-7 раз до получения тонкого аморфного порошка, который растирают до полного удаления эфира и сушат на воздухе. Выход коргликона – 100 г, с активностью 19000-27000 ЛЕД в 1 г.

Препарат выпускают в виде 0,06 % раствора для инъекций в ампулах по 1 мл (активность 11-16 ЛЕД). Раствор готовят с добавлением консерванта - 0,4 % хлорбутанолгидрата, стерилизуют фильтрованием через мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,3 мкм. Хранят по списку Б. Применяют внутривенно, при острой сердечной недостаточности.

Дигитоксин получают путем ферментации листьев наперстянки пурпурной, экстрагирования из них действующих веществ, очистки вытяжки, выделения суммы гликозидов, получении дигитоксина, стандартизации.

Предварительная ферментация листьев увеличивает выход дигитоксина в 4 раза. С этой целью измельченные листья наперстянки замачивают водой (37-40⁰С) и оставляют при этой температуре на 40-48 ч. Листья после ферментации помещают в реактор с мешалкой и трижды экстрагируют смесью метилен хлорида и этанола. Полученную вытяжку упаривают под вакуумом при температуре 50⁰С. Концентрированный экстракт обрабатывают формамидом и проводят очистку (жидкостную экстракцию), обрабатывая вытяжку бензолом 5 раз, смесью бензола и хлороформа (3:2) до 10 раз. Вытяжку упаривают под вакуумом, остаток растворяют в хлороформе. Хлороформный раствор сердечных гликозидов переносят на колонку с алюминия оксидом для их разделения: в верхнем участке – гитоксин, в нижнем – дигитоксин.

Дигитоксин элюируют с алюминия оксида метанолом под контролем УФ-лампы. Дигитоксин имеет голубое свечение, гитоксин - коричневое. Элюат, содержащий дигитоксин, упаривают под вакуумом досуха. Остаток растворяют в ацетоне, упаривают под вакуумом, добавляют бензол и оставляют для кристаллизации дигитоксина. Перекристаллизацию повторяют несколько раз при комнатной температуре. Кристаллы промывают этанолом и высушивают на воздухе.

Дигитоксин – белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, мало растворим в этаноле и хлороформе, очень мало в эфире. 1,0 г должен содержать 8000-10000 ЛЕД. Формы выпуска: таблетки по 0,0001 г и свечи по 0,00015 г. Хранение по списку А.

Целанид, дигоксин получают из листьев наперстянки шерстистой.

Целанид выделяют из смеси гликозидов методом жидкостной экстракции. Готовят две фазы: тяжелую - с плотностью, равной 1,3150 (дихлорэтан и хлороформ), и легкую – с плотностью 0,9460 (метанол и вода). Смешивают обе фазы в соотношении 1:1 и растворяют кристаллы гликозидов – дигиланидов А, В, С. В тяжелой фазе остаются дигиланиды А и В, в легкую переходит дигиланид С. Эту фазу фильтруют через стеклянный фильтр №3, промывают холодной водой (5-10⁰С) и кристаллизуют, затем многократно перекристаллизовывают из этанола и сушат под вакуумом. 1,0 г целанида должен содержать 14000-16000 ЛЕД. Это белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде и этаноле. Формы выпуска: таблетки по 0,00025 г и растворы для инъекций 0,02 % и 0,05 %. Хранение по списку А в герметически закрытых банках оранжевого стекла.

Дигоксин представляет собой вторичный гликозид. Его получают путем ферментативного и щелочного гидролиза целанида. В качестве экстрагента используют 90 % метанол. Вытяжку подвергают многократной очистке путем смены растворителей, экстракции в системе жидкость-жидкость и хроматографирования на алюминия оксиде. Из очищенного раствора на холоду выпадает кристаллический осадок, представляющий собой сумму гликозидов (дигиланиды А, В, С) – технический продукт. Его растворяют в этаноле при нагревании с углем активированным и оставляют на холоду для кристаллизации. Выпавшие кристаллы представляют собой смесь нативных гликозидов (дигиланиды А, В, С). Стандартизацию проводят биологическим путем. 1,0 г препарата должен содер-

жать 14000 ЛЕД. Это белый кристаллический порошок, мало растворим в воде и этаноле, растворим в метаноле. Чувствителен к свету. Хранят по списку А.

Все препараты наперстянок оказывают выраженное кардиотоническое действие и широко применяются в современной медицине. Терапевтическое действие гликозидов наперстянки проявляется гораздо медленнее, чем полярных гликозидов типа строфанта. Эффективность сердечных гликозидов зависит от степени абсорбции, фиксации их клетками сердечной мышцы, скорости метаболизма и выведения. Плохая растворимость гликозидов наперстянки обуславливает их недостаточную абсорбцию, особенно в течение первых часов после приема, отсюда – замедленное терапевтическое действие. Кроме того, биологическая доступность плохо растворимых лекарственных веществ зависит от размера частиц, вводимых по типу суспензии.

С целью достижения максимального терапевтического эффекта лекарственные вещества должны находиться в молекулярно-дисперсном состоянии. В связи с этим предложено для получения лекарственных форм препаратов наперстянок использовать твердые дисперсные системы, т.е. такие, где лекарственное вещество диспергировано в твердом носителе (матрице) путем сплавления или растворения. Для улучшения абсорбции дигитоксина и дигоксина разработана технология твердых дисперсных систем с поливинилпирролидоном. Установлено, что использование дигоксина в виде твердых дисперсных систем позволяет увеличить скорость его растворения и время наступления терапевтического действия.

Все препараты на основе сердечных гликозидов, к которым кроме вышеуказанных также относятся *кардиовален, гитоксин, кордигит, строфантин К, строфантин С, ацетилстрофантин* и другие, применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

9.4.5. Стероидные сапонины

Растительные гликозиды, обладающие способностью образовывать с водой мыльную пену, получили название сапонинов. Они найдены в незначительном количестве видов растений. Стероидные сапонины относятся к двум типам: спиростаны и фуростаны. Водные растворы стероидных сапонинов имеют нейтральную реакцию, с высшими спиртами и холестерином образуют устойчивые молекулярные комплексы нерастворимые в воде. При гидролизе

образуют агликоны, а их углеродная часть содержит от одного до шести моносакхаридных звеньев. 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, а также для получения антиатеросклеротических и вентонизирующих препаратов. Многие настойки содержащие сапонины, обладающие мочегонным и отхаркивающим действием.

Особенности технологии производства стероидных сапонинов

Первые новогаленовые препараты, содержащие стероидные сапонины, стали вырабатываться из диоскореи.

Диоспонин. Сухой очищенный экстракт из корней и корневищ диоскореи кавказской, содержит сумму водорастворимых стероидных сапонинов.

Сырье экстрагируют 8 % этиловым спиртом в батарее по принципу противоточной экстракции. 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. Ресорбцию 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.

Выпускается в таблетках по 0,1 г., содержит сумму стероидных сапонинов, не менее 30 %. Применяется как гипохолестеринемическое средство при атеросклерозе.

Также к препаратам на основе сапонинов относятся *полиспонин* и *трибуспонин*, фармакологическое действие которых аналогично диоспонию.

9.4.6. Слизистые водорастворимые полисахариды

Полисахариды – природные полимерные высокомолекулярные углеводы, состоящие из моносакхаридов, соединенных гликозидными связями. Традици-

онно полисахариды классифицируют по их физическим свойствам на камеди, слизи и пектиновые вещества без учета их химической структуры

Полисахариды – аморфные высокомолекулярные соединения с молекулярной массой от 2000 до нескольких миллионов. Они нерастворимы в спирте и неполярных растворителях. Растворимость полисахаридов в воде различна и зависит от их химической структуры. На растворимость полисахаридов влияют неорганические соли, рН среды, они лучше растворяются в щелочной среде, чем в кислой или нейтральной. Основной функциональной группой полисахаридов является гидроксильная группа, которая может окисляться. Полисахариды могут создавать комплексы с металлами, нематаллами и низкомолекулярными органическими соединениями. К этой группе 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 способности, 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 их полная растворимость в воде, в то время как для ряда камедей свойственно только набухание

По характеру образования слизей различают сырье следующим образом: 1. Сырье с интерцеллюлярной слизью (льняное, блошиное 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 холодной или горячей водой. Для очистки вытяжки используют диализ, дробное осаждение спиртом или четвертичным аммонием, ультрафильтрацию, ферментализ и т.п. Далее проводится сушка полисахаридов.

Технология препаратов, содержащих слизистые водорастворимые полисахариды

Промышленным источником сырья для получения слизистых веществ являются листья подорожника большого, трава алтея лекарственного и бурые водоросли.

Плантаглюцид. Суммарный препарат, получаемый из листьев подорожника большого, содержит смесь полисахаридов, восстанавливающие сахара (в пересчете на глюкозу 9-20%) и галактуроновую кислоту (13-17%). Порошок серого цвета, горького вкуса. Растворим в воде с образованием слизистого раствора. Нерастворим в органических растворителях, рН водного раствора 5,3-7,0.

Сырье в экстракторе вначале обрабатывают острым паром в течение 20 мин. Затем в экстрактор с сырьем заливают 1,25 объема горячей воды по отношению к массе сырья. Сырье уминают, пока осядет и пропитается экстрагентом, в течение 20 мин. Затем заливают горячей водой при температуре 90°C в 11,25 раз больше массы исходного сырья. Смесь сырья с экстрагентом кипятят 35 мин, после чего настаивают при температуре 100°C в течение 3 ч. По истечении этого времени получают 1-й слив, который фильтруют. В экстрактор повторно заливают 11-ти кратный объем свежей горячей воды, кипятят 30 минут и настаивают в течение 2 ч. Сливы объединяют и направляют на стадию осаждения полисахаридов.

Объединенные сливы упаривают до 2,5 объема по отношению к массе исходного сырья при температуре не выше 55°C. Далее снижают температуру упаривания до 50°C (за счет увеличения глубины вакуума) и доводят объем готового концентрата до 1,5 объема, а затем до 0,75 объема по отношению к массе загруженного сырья. К охлажденному водному концентрату добавляют 3-х кратный объем 94% этанола, прибавляя его в реактор постепенно при непрерывно работающей мешалке. Выделившийся слизистый осадок отстаивают, надосадочную жидкость отсасывают в сборник с помощью вакуума, а оставшуюся суспензию фильтруют на фильтр-прессе. В качестве фильтрующего материала применяют лавсановую ткань ТЛФ-300. Влажный осадок полисахаридов направляют на сушку. Окончательное высушивание плантаглюцида проводят в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50-60°C. Высушенный корж измельчают и просеивают.

Применяют плантаглюцид для лечения больных гипацидными гастритами, а также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в случаях с

нормальной и пониженной кислотностью. Применяют в период обострения и для профилактики рецидивов. Выпускают в форме гранул во флаконах по 50 г.

Мукалтин – препарат, содержащий смесь полисахаридов (сухую слизь) из травы алтея лекарственного. Мукалтин – аморфный порошок зеленовато-бурого цвета. Медленно растворим в холодной воде, быстро – при нагревании, образует мутные, вязкие растворы.

Измельченное сырье загружают в батарею экстракторов, заливают горячей водой и при температуре 99-100°C получают водное извлечение методом противоточного экстрагирования. При экстрагировании настаивание проводят в течение 200 мин. при 95-100°C. Через 200 мин получают 75 кратный объем вытяжки, которую направляют на упаривание при 85-90°C до 1/10 первоначального объема. Охлажденный концентрат передают на стадию осаждения полисахаридов. Осаждение проводят в реакторе с мешалкой, в котором к охлажденному концентрату медленно при постоянном перемешивании, приливают 92%-ный этанол в тройном объеме по отношению к массе исходного сырья (или по отношению к кубовому остатку). После тщательного перемешивания смесь оставляют на 10-12 часов. Затем отфильтровывают осадок на нутч-филт্রে. Осадок снова возвращают в реактор, в который загружают 92% этанол в объеме, численно равном массе исходного сырья, перемешивают 10-15 минут и снова отфильтровывают осадок. Хорошо отжатый осадок передают на сушку. Сушка осадка проводится в сушильном шкафу на деревянных лотках, тонким слоем при температуре 65°C без вакуума до влажности 10-12%. Высушенный осадок измельчают до получения однородного тонкого порошка. Влажность порошка мукалтина не должна превышать 13%. Общая зола не должна превышать 40%. Содержание моносахаридов в пересчете на глюкозу и сухое вещество должно быть не менее 14,7%.

Выпускают в виде таблеток по 0,05 г. Используют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей (при бронхитах, пневмонии, бронхоэктазии и др.)

Ламинарид. Это суммарный препарат, полученный из морской капусты - ламинарии, содержащий смесь полисахаридов с белковым компонентом и соли альгиновых кислот. Применяют главным образом при хронических запорах (со спастическими явлениями). Препарат не оказывает резкого послабляющего действия, не раздражает кишечник и не вызывает явлений привыкания. Ламинарид набухает в желудочно-кишечном тракте, увеличиваясь в объеме более

чем в 10 раз. Благодаря этому свойству усиливается перистальтика желудка и кишечника и ускоряется продвижение их содержимого.

С целью удаления минеральных примесей из растительного сырья непосредственно в диффузоре перед экстрагированием проводят промывку сырья холодной питьевой водой. Экстракцию действующих веществ из морской капусты осуществляют методом противоточной экстракции в батарее из четырех диффузоров с паровой рубашкой. В качестве экстрагента используют горячую воду с температурой 85-95⁰С, в соотношении экстрагент : сырье - 400:30. Вышеуказанную температуру поддерживают в течение 25-35 мин водяным паром через паровую рубашку. Параллельно с настаиванием сырья в диффузоре I проводят предварительную промывку сырья – слоевищ ламинарии в диффузоре II. По истечении времени настаивания сырье в диффузоре I, заполняют горячим экстрагентом II диффузор путем подачи его насосом из сборника, заполнение ведут до появления извлечения из воздушки диффузора.

Каждый диффузор нагревают до температуры 85-90⁰С и настаивают в течение 25-35 мин с постоянной температурой. Параллельно готовят и экстрагируют третий диффузор. Затем включают насос и горячей водой вытесняют извлечение из первого диффузора во второй, из второго в третий. Заполняют экстрагентом все три диффузора таким образом, чтобы извлечение показалось из воздушки третьего диффузора. Содержимое трех диффузоров нагревают до температуры 85-95⁰С и оставляют батарею для настаивания на 25-35 мин. По истечении времени настаивания извлечение из третьего диффузора собирают в сборник, вытесняя с помощью насоса извлечение из первого во второй, из второго в третий диффузоры при постоянной подаче свежего экстрагента в первый диффузор. В момент получения готового продукта из последнего диффузора (III) первый отключают и загружают запасной (IV), чистый экстрагент подают на сырье второго диффузора, который становится первым, а готовый продукт получают из запасного диффузора (IV), который становится последним по той же технологии. Дальнейшее подключение головных диффузоров (со свежим сырьем) и отключение хвостовых диффузоров (с отработанным сырьем) продолжают в такой же последовательности. Работающая в режиме батарея состоит из трех диффузоров, занятых экстрагированием и четвертого – перегрузкой и промывкой растительного сырья. Объединенные извлечения из сборника передают на упаривание в пенный испаритель.

Осаждение полисахаридов из концентрированного извлечения проводят в реакторе 2-х кратным количеством 85 % этилового спирта при температуре

50⁰С (I залив этанола). После первого залива спиртом, оставляют содержимое реактора для отстаивания на 3 ч. При нормальном осаждении ламинарид должен оседать мелко дисперсным осадком. Полнота осаждения считается достаточной, если при смешивании равных количеств маточного раствора (надосадочной жидкости) и 96 % этилового спирта, наблюдается выпадение суммы полисахаридов. Если полнота осаждения не достигнута, добавляют еще необходимое количество 85 % этанола. Надосадочную жидкость - маточный раствор передают далее на ректификацию.

На второй залив (1-ю промывку) берут этанол крепостью не менее 92 %, и том же соотношении, т.е. в пересчете на 2-х кратный объем спирта к объему концентрата. Второе отстаивание проводят в течение двух часов. Маточный раствор – промывной спирт после второго отстаивания (если он крепостью не менее 85 %) можно использовать на первый залив для осаждения следующей порции концентрата. Для лучшего осаждения полисахаридов, необходимо провести третий залив (2-ю промывку) и брать на него этанола в количестве равном массе исходного сухого сырья. Суспензию осадка ламинарида передают из реактора осаждения на нутч-фильтр. Сушку влажного осадка ламинарида проводят в вакуум-сушильном шкафу при температуре 55-65⁰С в течение 10-12 часов. Высушенный корж ламинарида измельчают на центробежной мельнице. Форма выпуска: гранулы по 50 г в упаковке.

В медицинской практике также используют препараты, полученные из ламинарии, «Альгогель» и «Альгисорб», которые обладают слабительным и антисклеротическим действием. Также используют мазь «Альгофин», которая проявляет противовоспалительные и антимикробные свойства.

Технология производства новогаленовых препаратов значительно сложнее и в аппаратном, и в технологическом исполнении, чем галеновых. Технологический процесс охватывает все вехи производства лекарственного препарата, начиная от получения субстанции, ее очистки и заканчивая приданием ей лекарственной формы. Применение новых знаний и методов в этом направлении фармацевтической науки позволяет создавать новые лекарственные препараты и совершенствовать их качество.

ГЛАВА 10. ЭФИРНЫЕ МАСЛА. БАЛЬЗАМЫ

Душистые растения еще в древнем мире привлекали к себе внимание как источник благовоний. Сведения об использовании человеком лечебных свойств ароматных масел обнаружены в древних письменных памятниках, принадлежащих Шумерскому царству, которое существовало за 6,5 тысячелетий до нашей эры. Греки и римляне усвоили эти знания после завоевания Египетской империи. Не исключено, что именно арабский врач и философ Авиценна открыл метод гидродистилляции для выделения ароматических компонентов из растений. Арабы учили европейцев искусству экстракции душистых масел в испанских университетах, а сами знания о маслах пришли в Европу благодаря крестоносцам.

К началу XVI века были известны такие душистые растения как розмарин, лаванда, шалфей, аир, кассия и др., а к началу XVIII века - около 130 ароматических веществ. Сегодня эфирные масла обнаружены почти у 3000 растений по всему миру, однако промышленное значение имеют всего 150-200 видов, большинство из которых произрастает в тропиках и субтропиках, и лишь немногие культивируются в средней полосе. Ароматные масла нашли применение в фармацевтической, пищевой и, особенно, в парфюмерной промышленности. Несмотря на развитие производства синтетических веществ до сих пор лучшие парфюмерные композиции составляются на основе натуральных эфирных масел.

10.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Эфирные масла (*Olea aetherea*) – это смеси душистых веществ, относящихся к различным классам органических соединений, преимущественно к терпеноидам, реже ароматическим или алифатическим соединениям. В их состав входят как душистые, так и недушистые вещества, вырабатываемые эфиромасличными растениями в период их жизнедеятельности и обладающие характерным запахом. До конца роль эфирных масел в обмене веществ растений не ясна. Ряд авторов предполагают, что масла необходимы для защиты растений от вредителей и поедания животными; для закрытия ран в древесине, коре и предохранения их от попадания влаги; заражения грибковыми заболеваниями-

ми; для привлечения насекомых-опылителей; уменьшения теплоотдачи и др.

Термин «эфирные масла» появился в XVIII веке. За летучесть и способность перегоняться с водяным паром, они названы эфирными, а за внешнее сходство с жирными маслами – маслами. Именно наличие в воздухе паров душистого масла является причиной возникновения запаха, свойственного растению.

Эфирные масла получают из различных частей растений – эфирносов: цветов (цветочных лепестков и цветочных головок); листьев (мяты, эвкалипта); из хвои и лапок (отходы при заготовке древесины из пихты, сосны); кожуры плодов (цитрусовых); корней (валерианы) или корневищ (ириса); плодов (миндаля); коры (корицы, камфорного дерева); древесины (кедра) – как в свободном состоянии, так и в виде гликозидов (плоды миндаля).

Содержание ароматных масел колеблется в широких пределах: цветы фиалки содержат около 0,004%, цветы розы – 0,07-0,1 %, семена тмина – 3-7%, а в почках гвоздики доходит до 20-22%.

Состав масла каждого наименования в момент выработки более или менее постоянен, в некоторых случаях соотношение его составных частей может несколько меняться при относительной неизменности характера запаха. Это может зависеть от состава почвы, инсоляции, влажности, климатических условий, солнечной радиации, района произрастания, времени года и даже от времени суток (для розы максимум накопления – раннее утро 4-6 часов, а в цветках лаванды больше всего накапливается во второй половине дня), возраста растения и др.

Число компонентов в эфирном масле одного вида растения может достигать сотни и более видов (до 500). Это смеси разнообразных органических соединений – терпеновых, сесквитерпеновых, ароматических, алициклических и алифатических. Терпеновые соединения, являющиеся важнейшими компонентами масел, до сих пор не обнаружены в животных организмах. Например, масло ладана содержит более 300 компонентов, в розовом масле обнаружено более 200 органических веществ, но основную массу (около 80%) составляет фенилэтиловый спирт и терпеновые спирты (гераниол, линалоол, цитронеол). В мятном масле содержится более 100 компонентов, основные из них – ментол, ментон, ментилацетон и цинеол. В лавандовом масле выявлено более 160 компонентов, главной составной частью его являются сложные эфирные спирты линалоола и ряда органических кислот (уксусной, масляной, валериановой, капроновой).

Состав эфирных масел в процессе развития растений и в отдельных их частях также часто колеблется, причем вследствие значительного варьирования соотношений компонентов масла при этом существенно изменяется его «ароматический букет». Так, в процессе созревания семян кориандра его душистое масло имеет цветочные тона с преобладанием то аромата фиалок, то ландыша. Также состав эфирного масла отдельных видов растений существенно изменяется в зависимости от условий выращивания или местообитания. Например, лавандовое масло из горных районов Франции обладает фруктово-сладким ароматом, а в английской лаванде ощущается камфорный оттенок. Наиболее ценные – лимонное и апельсиновое масла – производятся на Сицилии, а розовое – в Болгарии.

Наибольшее количество ароматных масел в растениях наблюдается в период цветения и созревания семян. Масла накапливаются в специальных образованиях –местилищах, которые находятся в различных органах растений. В зависимости от местонахождения местилища делятся на две группы:

- экзогенные;
- эндогенные.

К экзогенным местилищам относятся: железистые пятна, образующиеся на лепестках цветков (роза), железистые волоски на эпидерме листьев и цветков (герань), железки различных типов (губоцветные).

К эндогенным местилищам относятся: округлые местилища, встречающиеся в паренхиме корней и корневищ, кожуре плодов, в листьях (корень девясила, лист эвкалипта, плод лимона), отдельные клетки (корневище аира), группы клеток или участки тканей (гиподерма в корне валерианы), вытянутой формы местилища в виде «канальцев» и ходов (плоды зонтичных и древесина хвойных).

Особенности локализации душистых масел необходимо учитывать при их получении. При экзогенной локализации масла выделяются легче, и сырье не требует тщательного измельчения, при эндогенной же локализации при получении масел сырье тщательно измельчают.

Название эфирного масла происходит чаще всего от названия растения, лишь для цитрусовых это правило частично нарушается. Масло, полученное из листьев цитрусовых, называется петигреневым, из цветов – неролиевым, а из плодов – по названию растений. Так из апельсина получают три совершенно разных масла: «Горький апельсин» – из кожуры плодов, «Петит грейн» – из по-

бегов и листьев и «Нероли» – из соцветий.

Большинство эфирных масел получают в странах с тропическим или субтропическим климатом (пачулиевое, бергамотовое). С продвижением на юг увеличивается число растений-эфироносов. Это объясняется тем, что высокая солнечная радиация и сухость воздуха уменьшают давление в межклетниках тканей эфироносов, кислород воздуха с трудом проникает в ткани, снижается белковый обмен, углеводный синтез и увеличивается синтез терпенов. Меньшую часть эфиромасличных растений (кориандр, анис) выращивают в средней полосе.

На территории СНГ насчитывается 77 семейств (около 1050) растений, содержащих эфирные масла. В настоящее время эфиромасличное сырье выращивается в специализированных хозяйствах – заводах Северного Кавказа (кориандр, лаванда, мята, роза, анис, базилик, шалфей), Украины (кориандр, лаванда, мята, роза, тмин, фенхель, шалфей), Молдовы (лаванда, мята, роза, шалфей), Грузии (базилик, герань, жасмин крупноцветковый, роза, эвкалипт), Армении и Таджикистана (герань), Киргизии (мята, шалфей), Белоруссии и Литвы (мята), Азербайджана (роза). По производству некоторых из них страны СНГ занимают ведущее место в мире: здесь сосредоточено более 90% мировой выработки кориандрового масла, 75-80% масла шалфея мускатного, а также 60% розового масла.

Получаемые эфирные масла – это прозрачные бесцветные или желтоватые жидкости, реже темно-коричневые (коричное масло), красные (тимиановое масло), синие или зеленовато-синие от присутствия азулена (масла ромашки, тысячелистника, полыни горькой, бергамота). Они обладают характерным ароматным, пряным, острым, жгучим вкусом.

В зависимости от компонентного состава эфирных масел Р.Гаттерфоссе разделил их на 7 групп – эфирные масла, содержащие: 1) терпеновые спирты и эфиры, 2) альдегиды, 3) кетоны, 4) лактоны, 5) фенолы, 6) окислы и 7) терпены. Некоторые авторы делят эфирные масла на 3 группы: углеводородные, оксигенированные и сульфированные. В зависимости от химического строения основных компонентов масла их можно разделить на:

- монотерпеноиды (мирцен, оцимен, гераниол, линалоол, цитранелол, цитраль, цитронелаль, лимонен, ментол, терпинеол, ментон, пулегон, карвон, цинеол, аскаридол, туйан, каран, пинан, камфан, борнеол, фенхан и др);
- сесквитерпеноиды (бисаболан, гумулан, элеман, кадинан, эвдесман,

гвайан: азулен, хамазулен, гвайазулен, сесквитерпеновые лактоны и др);

– ароматические соединения (п-цимен, бензальдегид, ванилин, анетол, эвгенол, пиперонал, анисовый альдегид, тимол, карвакрол и др.).

Эфирные масла горючи, практически не растворяются в воде (данное свойство используется для выделения их путем перегонки с водяным паром), но при взбалтывании вода принимает их запах и вкус. Как сложные смеси, душистые масла не имеют определенной точки кипения. Перегонкой при разной температуре их можно разделить на близкие по химическому строению фракции. Монотерпеноиды составляют низкокипящую фракцию, а сесквитерпеноиды – высококипящую. Почти все масла хорошо растворимы в органических средах (эфир, спирт, бензол, ацетон). Они также хорошо растворяют смолы, воски, парафины и жиры растительного и животного происхождения, во всех соотношениях смешиваются с хлороформом и петролейным эфиром. При охлаждении эфирных масел часть их затвердевает в кристаллическую массу (температура кристаллизации от +17 до (–30) °С) – стеароптен (мятное, анисовое, камфорное масло), а оставшуюся жидкую часть называют элеоптен. Температура кипения – 140-260 °С, причем фракция монотерпенов кипит при 150-190°С, а сесквитерпенов – при 230-290 °С. Плотность масел, как правило, меньше единицы, хотя может находиться в пределах 0,8 – 1,5 г/см. Они оптически активны, под действием света и кислорода воздуха быстро окисляются и осмоляются, изменяя при этом цвет и запах. По величине вращения плоскости поляризации можно судить об относительном богатстве ароматного масла тем или иным компонентом. Душистые масла, как правило, легче воды и при попытке растворяться образуют тонкую жирную пленку. Однако встречаются масла тяжелее воды (масло эвгенольного базилика, ветиверовое, гвоздичное и другие). Между собой масла смешиваются во всех соотношениях, их реакция нейтральная или кислая в зависимости от химического состава. В отличие от жирных масел, эфирные масла в течение 0,5 – 3 часов полностью испаряются, не оставляя на бумаге жирных пятен.

Эфирные масла оцениваются по степени их летучести и подразделяются на масла верхней (высоколетучие – масла чайного дерева, кипариса, мяты перечной, лимона), средней (средние показатели летучести – масла сосны, мирры, ромашки, розмарина) и базовой (низколетучие – сандаловое, ладанное, кедровое, пачули) ноты. Масла верхней ноты быстро испаряются и требуют особой осторожности при хранении ввиду их высокой летучести. Масла базовой ноты испаряются наиболее медленно.

10.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Вышеприведенные свойства душистых масел были использованы в различных методах получения из растений-эфироносков и последующей их очистки. Эфирные масла в большинстве случаев вырабатывают из свежего сырья (зеленая масса герани, цветки лаванды). Но некоторые масла получают из подвяленного (мята), высушенного (корни аира и ириса) или предварительно ферментированного (цветы розы, корни ириса, дубовый мох) сырья.

Существует множество различных способов получения эфирного масла. Некоторые из них применяются с незапамятных времен, другие - более современные и соответственно намного продуктивнее. Преимущество должно отдаваться щадящим способам, так как ароматные масла весьма «чувствительны» и легко улетучиваются. При неосторожном и неправильном обращении их качество заметно ухудшается, поэтому тщательное соблюдение технологии является необходимым условием при получении масел. Если эфирные масла содержатся в форме гликозидов, то в таком случае их необходимо освободить ферментативным расщеплением до свободного состояния, иначе его получить невозможно. Для этого используются ферменты, содержащиеся в самом растении. Сначала сырье измельчают и растирают с водой. Затем при температуре 50-60°C настаивают в течение нескольких часов: в это время идет распад гликозидов и образуются душистые вещества.

В зависимости от характера сырья и основных свойств масел для их извлечения применяют тот или иной способ, позволяющий получить наибольший выход и наилучшее качество.

1. Если эфирное масло находится в больших количествах в крупных емкостях (например, в околоплоднике цитрусовых), то используют *метод прессования или выжимания, т.е. механический способ*.

2. Если содержится сравнительно много душистого масла в сырье и масло термостабильное, то используют *методы дистилляции*, а именно:

- а) *метод перегонки с водой;*
- б) *метод перегонки с водяным паром;*
- в) *метод перегонки с водяным паром при повышенном давлении;*
- г) *метод перегонки с водяным паром при пониженном давлении.*

3. Если компоненты масла термолабильны и подвергаются деструкции, то используют *методы экстрагирования*. Различают:

а) экстракцию низкокипящими растворителями (этиловый эфир, метилен хлорид, петролейный эфир, ацетон и др.);

б) экстракцию сжиженными газами (пропан, бутан, углекислота);

в) экстракцию жирами (мацерация цветочного сырья жирным маслом с нагреванием и без него).

4. Для термолабильных масел также используют так называемый **методы поглощения**, которые можно разделить на:

– *анфлераж* - выделяющееся эфирное масло из свежесобранного сырья (преимущественно из цветков) поглощается твердыми высококачественными жирами;

– *динамическая сорбция* – поглощение масел сорбентами (активированный уголь, силикагель).

Конечные продукты, получающиеся при первых двух способах, называются эфирными маслами, при третьем – экстракционными эфирными маслами и при четвертом – цветочными помадами.

Механический способ. Данным методом получают только душистые масла цитрусовых плодов (лимона, апельсина, мандарина, бергамота), где масла сосредоточены лишь в их корках в достаточно крупных вместилищах. До 1930 г. их получали путем прессования кожуры в губку. В настоящее время обычно кожуру удаляют, пропускают через зубчатые валцы, смешивают с небольшим количеством воды, а затем подвергают прессованию на гидравлических прессах. Оставшееся (около 30 %) в кожуре эфирное масло извлекают далее перегонкой с водяным паром. При этом нельзя допускать нагревания продукта, так как при этом будут разрушены важные летучие соединения. Выход масел при этом способе (из 1000 плодов, г):

лимонное масло	360-600
мандариновое масло	4100
померанцевое масло	700-800

Метод дистилляции. Перегонка с водяным паром является наиболее распространенным способом получения эфирного масла. Этот метод используют, когда сырье содержит сравнительно много масла и когда температура перегонки (около 100°C) не отражается на качестве готового продукта. Способ перегонки достаточно прост, но применительно к каждому виду сырья требует подбора условий – температуры, давления, продолжительности процесса. Кро-

ме того, возможно дополнительное выделение масел из дистилляционных вод.

При гидродистилляции источником водяного пара является вода, залитая в аппарат вместе с перерабатываемым материалом: эфирным маслом или эфиромасличным сырьем. Но в большинстве случаев получения ароматных масел используют водяной пар, подаваемый в аппарат из парообразователя (так называемая пародистилляция).

Температура кипения отдельных компонентов эфирных масел колеблется от 150 до 350°C. Так, например, пинен кипит при 160°C, лимонен – при 177°C, гераниол – при 229°C, тимол – при 233°C. Однако все эти вещества в присутствии водяного пара перегоняются ниже 100°C.

Теоретические основы процесса перегонки с водяным паром вытекают из закона Дальтона о парциальных давлениях, согласно которому смесь жидкостей (взаимно нерастворимых и химически друг на друга не действующих) закипает тогда, когда сумма упругостей их паров достигает атмосферного давления.

По закону Дальтона общее давление смеси равно сумме парциальных давлений компонентов. В результате давление паров смеси достигает атмосферного давления еще до кипения воды. Так, например, смесь пихтового масла и воды при атмосферном давлении будет перегоняться при температуре 95,5°C (вместо 160°C для пинена – основного компонента пихтового масла).

Перегонку с водяным паром осуществляют в перегонных аппаратах непрерывного или периодического действия, перегонных аппаратах контейнерного типа и др.

Часто, чтобы избежать сцеживания сырья и разрушения составных частей масла (омыление сложных эфиров и др.), сырье помещают на перфорированные сетки, нижняя из которых находится выше уровня конденсата, и отгоняют с помощью острого пара. Дистиллят (смесь воды и эфирного масла) охлаждают в холодильнике и отделяют так называемое декантированное масло, а дистилляционные воды перегоняют повторно, обогревая глухим паром или подвергая дополнительной обработке активированным углем и летучими растворителями. При этом способе одновременно получают душистую воду.

На рис. 10.1 приведена схема перегонной установки периодического действия, которая состоит из куба 4, конденсатора 15 и приемника 19. Куб защищен паровой рубашкой 3, снабжен перфорированным змеевиком-барботером 6 для пуска острого пара; имеет спускной кран 7 и сверху закрывается крышкой 1 с

пароотводной трубкой 2, посредством которой он соединяется с конденсатором.

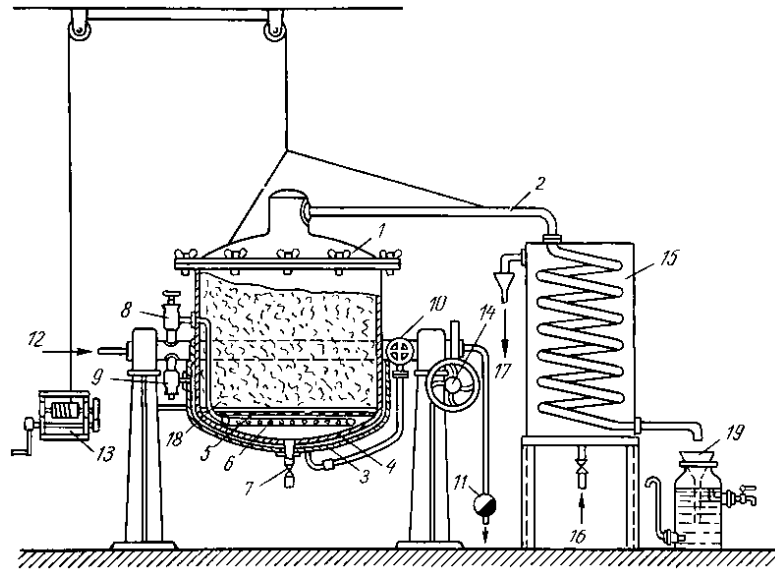


Рис. 10.1. Установка для получения эфирных масел методом перегонки с водяным паром

С помощью лебедки 13 поднимают крышку куба. В куб на ложное дно 5 и слой полотна 18 помещают растительное сырье, которое при необходимости замачивают водой. Крышку после этого опускают и герметично соединяют с корпусом с помощью болтов или прижимного устройства. Через вентиль 9 впускают пар 12 в паровую рубашку, а через вентиль 10 выпускают отработанный пар и конденсат, которые через конденсационный горшок 11 проходят в канализацию. После достаточного прогрева растительного сырья через вентиль 8 и барботер 6 в куб впускают острый пар, который равномерно проходит через растительную массу и увлекает за собой эфирное масло. Пары эфирного конденсата поступают в приемник. Охлажденная вода в конденсатор поступает снизу через вентиль 16, а отработанная вода выходит сверху через вентиль 17. После окончания перегонки перекрывают вентили 8 и 9, дают кубу остыть, сливают жидкость через кран 7, поднимают крышку и разгружают куб, опрокидывая его с помощью зубчатого механизма 14.

Приемником служат так называемые флорентийские склянки со сливными для воды трубами. Они устроены так, что если масло легче воды, то оно собирается слоем сверху, а вода вытекает через сливную трубу, которая укрепляется в тубусе у днища склянки (рис. 10.2). Если эфирное масло тяжелее воды, то оно опускается на дно, а воду удаляют через трубку, укрепленную в верхней части склянки.

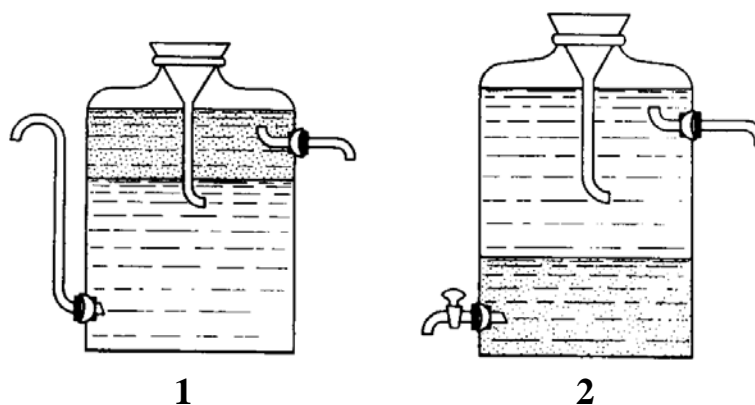


Рис.10.2. Флорентийские склянки:

1 – для эфирных масел легче воды, 2 – для эфирных масел тяжелее воды

В тех случаях, когда дистилляционные (погонные) воды, полученные после отделения масла, содержат в растворенном или эмульгированном состоянии много ценного эфирного масла (например, при получении розового масла), последнее выделяют из него с помощью когобации. Процесс когобации заключается в том, что дистилляционные воды вторично перегоняются, при этом с первыми порциями отгоняется большая часть удерживаемого масла.

Для переработки больших количеств сырья применяют непрерывно действующие перегонные аппараты. Перегонка с водяным паром может проводиться не только при атмосферном давлении, но и под давлением с перегретым паром. В этом случае соотношение воды и масла выгодно меняется в пользу увеличения перегоняемого масла. Это объясняется тем, что уменьшение упругости паров воды идет сильнее, не пропорционально изменению упругости паров эфирного масла.

При получении ароматного масла путем перегонки с паром можно использовать отдельные части растений (цветы, листья, семена, стебли, корни) как в сыром, так и высушенном виде. Лучше использовать высушенные листья, так как их легче измельчать и обеспечивать более полное извлечение. Длительность отгонки около 2 часов. Отгонка должна производиться не слишком быстро, так как часть пара используется произвольно, а масло при этом эмульгируется.

Выходы эфирных масел (в %) при перегонке с водяным паром сильно колеблются в зависимости от содержания их в душистых частях растений:

розового из цветов	0,2-0,3%
ажгонового из плодов	до 9%

Вследствие дешевизны и простоты аппаратуры данным способом полу-

чают большинство масел. Однако необходимо отметить существенные недостатки:

- относительно высокая температура перегонки для некоторых душистых веществ, входящих в данное эфирное масло, что вызывает иногда их разложение;
- растворимость некоторых ароматных веществ в воде при её конденсации из водяного пара, в связи с чем, эти душистые вещества отсутствуют в составе масла после его отстаивания;
- недостаточно высокая температура перегонки для некоторых труднолетучих душистых веществ, входящих в состав данного эфирного масла, в результате чего эти вещества не отгоняются из растительного сырья и, следовательно, отсутствуют в составе перегнанного масла;
- наличие в большинстве ароматных масел терпенов и сесквитерпенов, уменьшающих их растворимость в спирте, а в некоторых случаях их запах. Так, например, сесквитерпены имеют особенный, специфичный камфарный запах, который отличается от основного запаха эфирного масла, но часто гармонирующий с ним.

Таким образом, получающиеся при перегонке с водяным паром масла не имеют такого натурального запаха как у эфирного масла непосредственно в растении. Так, например, до сих пор не удалось получить этим способом удовлетворительные масла из таких цветов как ландыш, жасмин, сирень и др. Последний недостаток может быть устранен так называемым методом обес terpения (дистилляция в вакууме или гидровакууме, гидродистилляция, обработка спиртом пониженной крепости).

При перегонке эфирных масел, терпены отгоняются первыми и поэтому могут быть легко отделены от составных частей, обуславливающих особенность запаха и перегоняющихся при более высокой температуре. Сесквитерпены чаще всего отгоняются последними. При дистилляции вместе с терпенами увлекается некоторое количество основного носителя запаха в зависимости от способа перегонки и фракции. Бестерпеновые масла характеризуются:

- 1) большей растворимостью в воде и спирте;
- 2) большей крепостью, то есть концентрацией основного запаха;
- 3) свойством тотчас давать прозрачные и остающиеся прозрачными спиртовые растворы.

Данные преимущества таких масел используют в парфюмерии. Так в

спирте могут полностью растворяться только бестерпеновые цитрусовые масла. При обозначении таких масел используют приставку Д (для духов). Однако очень часто в таком масле происходит некоторое изменение запаха, которое не соответствует по свежести и цельности натуральному маслу, содержащему терпены. Бестерпеновые масла не должны использоваться в медицине, так как заданное терапевтическое действие наблюдается лишь при использовании эфирных масел с максимально полным составом, т.е. содержать как можно больше активных компонентов.

Метод экстракции стали применять со второй половины XIX века. В отличие от предыдущих, данный метод требует более сложной аппаратуры. Также необходим хорошо очищенный растворитель.

Эфирные масла растворяются во многих органических растворителях. Это свойство используется в тех случаях, когда компоненты масла термолabile и подвергаются деструкции при перегонке с водяным паром.

В качестве растворителей используют: этиловый спирт, бензол, хлороформ, метиловый спирт, ацетон, жидкий или газообразный бутан, углекислый газ. Но наиболее часто используют петролейный эфир (жидкий нефтепродукт, смесь легких углеводородов).

Используемая аппаратура весьма разнообразна. В основном, она состоит из экстрактора, отгонного куба с холодильником, в который поступает из экстрактора растворитель с маслом.

При экстракции сырьё заливают один или несколько раз растворителем, который после насыщения душистыми веществами сливают с сырья. Из слитой вытяжки, называемой мицеллой, удаляют растворитель под давлением, затем под вакуумом. Полученные эфирные масла называются *экстракционными* или «пахучими восками» (Essences concretes) и по своему запаху они стоят ближе к эфирным маслам, находящимся в растениях, чем масла, полученные методом паровой перегонки. В особенности это касается сырья с приятным запахом, которое при перегонке с водяным паром дает слишком мало масла (роза, нарцисс, фиалка, гвоздика).

Однако растворитель экстрагирует из растений не только ароматные масла, но и воски, парафины, камеди и жиры, поэтому первичные продукты экстракции имеют твердую консистенцию и не полностью растворяются в спирте. Такие масла называют *конкретами*.

Для освобождения от балластных веществ конкретных масел последние

экстрагируются еще раз этиловым спиртом, и после отгонки его и фильтрации с охлаждением получают вторичные продукты экстракции, называемые **абсолютными** маслами или **абсолю**. Абсолютные масла полностью растворяются в спирте; они лишены также терпенов и сесквитерпенов. При использовании в качестве экстрагента этилового спирта данную форму называют **ризиниоидом**. Такой вид экстракции используют при производстве эфирного масла из различных растений:

выход конкретных масел – от 0,08 (тубероза) до 0,98% (иланг-иланг);

выход абсолютных масел – от 0,18 (тубероза) до 80% (иланг-иланг).

Обычно эфирные масла, извлекаемые органическими растворителями, не используют внутрь во избежание проявления аллергической реакции и ослабления иммунной системы вследствие того, что растворители высокотоксичны, а отделение их от эфирного масла бывает неполным. Для приема внутрь разрешены эфирные масла, извлекаемые этанолом, примесь других растворителей допускается в количестве не более 5 частей на миллион частей основного вещества.

К экстракционным способам получения душистых масел должна быть отнесена и мацерация жирами. Для этого сырье в тканевых мешочках погружают в емкость с жиром на 24-48 ч при температуре 50-70°C. Эта операция повторяется 10-15 раз до получения запаха определенной силы. Используют обычно животные жиры – говяжий или свиной, а из растительных – оливковое масло. Иногда используют парафин с температурой плавления 60°C. Жиры и масла должны быть чистыми, без запаха и подготавливаться по специальной рецептуре. Далее масло извлекают спиртом (см. анфлераж).

В последнее время разработан и широко используется для извлечения эфирных масел **криогенный метод** с применением сжиженных под давлением газов.

Метод анфлеража (от франц. *enfleur* – передавать цветочный аромат) – наиболее древний. Таким способом обычно перерабатывают жасмин, ландыш, туберозу (сырье с низким содержанием эфирных масел).

Метод основан на способности эфирных масел, выделяемых растениями (в основном из цветков), переходить в газовую фазу, а затем поглощаться жирами и сорбентами. Этот процесс проводится в специальных рамах-шасси (размером 5×50×50), герметично собираемых по 30-40 штук (одна на другую) в батарею. В середине такой рамы находится стеклянная пластинка, на которую с

обеих сторон наносится адсорбент. На адсорбент (активированный уголь или смесь свиного и говяжьего жира и др.) толщиной примерно 3-5 мм, расстилают цветы (без чашечек) толщиной до 3 мм, причем края пластинки на 4 см остаются непокрытыми. Для увеличения поверхности поглощения жира проводят шпателем бороздки. В течение 1-3 суток испаряющиеся эфирные масла поглощаются адсорбентом. Затем сырье убирают и на рамы помещают свежее сырье. Такую операцию проводят многократно (до 30 раз) до полного насыщения адсорбента эфирным маслом. Поскольку в отработанном сырье еще содержится определенное количество эфирного масла (тяжелые фракции), то его дополнительно перерабатывают экстракцией. А жир, насыщенный эфирным маслом, далее соскабливают со стекла.

Данный продукт с достаточно высоким качеством запаха поступает на рынок под названием *цветочная помада*. Из цветочной помады душистое масло извлекают спиртом. Спиртовое извлечение вымораживают и фильтрацией из него удаляют выпавшие примеси. Затем спирт отгоняют в вакууме и получают чистое эфирное масло.

В настоящее время метод анфлеража используется редко. В первую очередь это связано с высокой ценой конечного продукта (например, из 1 тонны лепестков розы получают 700 г эфирного масла).

Метод **динамической сорбции** по своей сути является усовершенствованным методом анфлеража. Сырье (цветы, собранные рано утром) помещают в камеру на сетки. Затем камеру герметично закрывают и через нее продувают подогретый воздух, который, захватывая пары эфирных масел, проходит через активированный уголь или силикагель, где и происходит поглощение (сорбция) паров ароматного масла загруженных цветов. Экстрагированием сорбента (силикон или активированный уголь) выделяют эфирное масло, после чего из раствора отгоняют эфир и получают чистое эфирное масло, близкое к абсолютному маслу. Такой метод перспективен и получает все большее распространение.

Полученные различными методами сырые эфирные масла могут подвергаться различным технологическим переработкам. Для улучшения качества ароматного масла проводят его очистку, удаляя из него некоторые нежелательные соединения. Эта очистка проводится перегонкой масла при пониженном давлении и называется вакуум-ректификацией. В случае удаления моно- и/или сесквитерпеновых углеводородов такой процесс может называться «детерпенизацией». Иногда отгоняют легколетучие компоненты (жирные альдегиды,

сульфиды), обладающие неприятным запахом. Вариантом ректификации может быть повторная перегонка масла с водяным паром. Из промышленных душистых масел ректификации обязательно подвергаются эвкалиптовое и мятное масла. Ряд эфирных масел (иланг-иланг) подвергают вакуумной ректификации для получения 5-6 фракций различного химического состава, которые используют в изделиях различного качества. Кроме того, мятное масло невысокого качества подвергают вымораживанию для получения обогащенного ментола, который идет для ароматизации медицинских препаратов и технических изделий. Технологические отходы и их смеси применяются как дешевые заменители эфирных масел или просто как дешевые ароматические композиции.

10.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Действие эфирного масла напрямую зависит от его качества. Среди множества факторов, влияющих на качество выделяемого душистого масла, одним из важнейших считается способ получения.

В СНГ при подготовке нормативно-технических документов производится сопоставление качества продукции с лучшими зарубежными образцами, требованиями национальных стандартов импортеров эфирных масел, национальными Фармакопеями и международными стандартами, которые подготавливает и согласовывает Технический комитет (ТК-54) Международной организации стандартизации (ISO). Безопасность применения масел контролирует IFRA — International Fragrance Association — Швейцария. Продажа масел — это область деятельности IFEAT — International Federation of Essential Oils and Aroma Trade.

Также всемирно признанными и гарантирующими высокое качество являются следующие нормативы:

- нормативы ЕОА – американской ассоциации эфирных масел;
- нормативы Фармакопеи Великобритании (BP) и др.

Важное значение имеет отсутствие запрета IFRA (International Fragrance Association) и выполнение рекомендаций этой организации по ограничению применения некоторых масел.

В связи с тем, что климатические условия нашей страны не позволяют выращивать многие эфиромасличные растения, то такие масла, как иланг-иланговое, пачулиевое, сандаловое, жасминовое и другие импортируются. Для выбора импортного эфирного масла, соответствующего требованиям, предъявляемым к не-

му в нашей стране, приводятся его свойства и национальные стандарты.

Сначала проводят **органолептический контроль**, определяют цвет, запах, вкус, прозрачность, консистенцию эфирных масел. **Подлинность** устанавливают по их физико-химическим свойствам. В основном определяют показатели для абсолютных масел. Для определения качественного и количественного состава компонентов эфирных масел используют газовую и газожидкостную хроматографию. Для каждого масла предусматриваются индивидуальные показатели. Однако практически для всех масел определяют следующие показатели качества:

– **Кислотное число** – это количество миллиграммов гидроксида калия (KOH), которое пошло на нейтрализацию свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г эфирного масла. Этот важный показатель составляет, как правило, 0,5-5. В числе компонентов, входящих в состав масел, свободные кислоты присутствуют почти всегда, но количество их обычно незначительно. Это объясняется тем, что в растениях широко распространена реакция этерификации, при которой свободная кислота связывается со спиртом. При хранении масла происходят процессы окисления, и содержание свободных кислот обычно увеличивается за счет омыления эфиров, в связи с чем изменяется и кислотное число.

– **Эфирное число** означает количество миллиграммов гидроксида калия (KOH), необходимое для нейтрализации свободных кислот и омыления сложных жиров, содержащихся в 1 г эфирного масла; а также устанавливают содержание летучих веществ и этилового спирта, и растворимость одного объема масла в 96% этиловом спирте. Эфирное число после ацетилирования определяют в тех маслах, качество которых характеризуется количеством спиртов, таких как линалоол, гераниол, цитронеллол и др. Масло ацетируют, потом его омыляют и определяют эфирное число. Разница в показателях до и после ацетилирования дает возможность установить содержание спиртов в масле.

– **Растворимость** эфирного масла в спирте 96% или 70% дает представление о его подлинности и качестве. Большинство углеводородов плохо растворимо в спирте, особенно в разведенном. Так, по степени растворимости в спирте можно примерно судить об относительном богатстве масла углеводородами. В разведенном спирте способны растворяться лишь масла, содержащие в своем составе большое количество кислородных соединений. Необходимо отметить, что физико-химические свойства одного и того же масла отличаются в зависимости от страны-производителя. В качестве примера можно привести

физико-химические показатели гераниевого масла, вырабатываемого в разных странах (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Физико-химические показатели гераниевого масла

Показатели	Остров Реюньон	Марокко	Франция	Испания
Кислотное число, мг КОН	1,5-12	1-9	6-10	1,5-11
Эфирное число, мг КОН	50-78	35-48	46-66	64-99
Эфирное число после ацетилирования, мг КОН	206-233	-	217-228	204
Растворимость в 1 объеме спирта 70%	в 1,7-2 объемах	в 2-4 объемах	-	-

Однако в последнее время в странах европейского сообщества проводится гармонизация требований к эфирным маслам, согласно которым показатели качества масел должны соответствовать следующим параметрам:

- кислотное число, мг КОН 5-10;
- эфирное число, мг КОН 46-78;
- эфирное число, мг КОН после ацетилирования 220- 235;
- растворимость 1 объема масла в 70% этиловом спирте при 20°C в трех объёмах.

Если потребитель приобретает ароматное масло в магазине или аптеке, то чтобы отличить эфирное масло от подделки, проводится самостоятельный мини-тест: наносится 1 капля на фильтровальную бумагу. Настоящее масло при комнатной температуре быстро испаряется, не оставив следа, если осталось маслянистое пятно, то это подделка. Дешевых масел следует избегать, так как они плохо или совсем не очищены и содержат примеси, которые могут вызывать сильную аллергическую реакцию.

10.4. ХРАНЕНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Срок годности большинства натуральных эфирных масел из дикорастущего сырья достаточно продолжителен. Более того, «тонкие» масла облагораживаются при длительном хранении (вербена, роза, нероли, мускатный шалфей). Исключение составляют следующие группы эфирных масел:

– цитрусовые масла (апельсин, бергамот, грейпфрут, лимон, мандарин) срок годности которых 2-3 года. Оптимальный режим хранения при температуре от $(-10)^{\circ}$ до $+15^{\circ}\text{C}$,

– смолистые масла (мирра, сандал, жасмин) загустевают. Их оптимальный режим хранения от $+15^{\circ}$ до $+40^{\circ}\text{C}$.

Большинство фирм, производящих душистые масла из культивируемых растений устанавливают срок годности 2 года, а на цитрусовые масла 1 год.

Эфирные масла хранят в таре из темного стекла или белой жести, а для непродолжительного хранения в таре из оцинкованного или черного железа с двойной (полиэтиленовой или виниловой) пробкой. Рекомендуют для лучшего изолирования от воздуха, использовать плотно всаженные корковые пробки, которые хорошо предохраняют от испарения и воздействия воздуха. Хранят эфирные масла в вертикальном положении, в темном, прохладном месте (не выше 15°C), недоступном детям.

Ввиду легкой окисляемости следует емкости заполнять максимально. Нельзя хранить масло в пластиковой посуде. Эфирные масла в первую очередь, необходимо предохранять от окисления, полимеризации, смолообразования. Окислению масла подвергаются из-за содержащихся в них терпенов и сесквитерпенов. Продуктом окисления является смола: бесцветные масла желтеют или буреют; окрашенные утрачивают или изменяют свой цвет.

10.5. ПРИМЕНЕНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Мировое производство эфирных масел составляет 25-30 тысяч тонн в год. В относительно крупных масштабах (не менее 1 тыс. тонн в год) производят апельсиновое, лимонное, цитронелловое, гвоздичное, кориандровое и другие масла. Кроме широкого применения ароматных масел в парфюмерии, косметологии и ароматерапии их используют в производстве лекарственных препаратов. Из эфирных масел получены следующие индивидуальные соединения, которые также используются в технологии лекарственных средств:

– Ментол (успокаивающее, болеутоляющее, спазмолитическое, раздражающее, антисептическое действие, а также как вспомогательное корригирующее вкус и запах вещество в различных лекарственных формах);

– Камфора (успокаивающее, болеутоляющее, кардиотоническое, раздражающее, антисептическое действие);

- Тимол (антисептическое действие);
- Эвгенол (местнораздражающее, анестезирующее, антиоксидантное, антисептическое действие);
- Азулен (противовоспалительное, репаративное, антисептическое, противоаллергическое действие, повышает лейкоцитоз, замедляет свертывание крови).

В состав лекарственных препаратов входят эфирные масла и выделенные из них индивидуальные вещества следующих лекарственных растений:

– Мята перечная – настойка мяты перечной с добавлением масла мяты, масло мяты перечной, облепихово–мятное и ментоловое масла, капли Зеленина, «Меновазин», аэрозоли «Каметон», «Камфомен», «Пиновит», «Ингалипт», «Ингакамф», препараты «Корвалол», «Корвалдин», «Валокормид», капли зубные, карандаш ментоловый, раствор ментола спиртовой, назальные капли «Пиносол», линимент «Алором», мазь «Бом-бенге», «Гевкамен», «Ремисид», «Эфкамон», бороментол, капли «Алталекс» «Пиновит» «Эвкатол», «Уролесан», таблетки «Валидол» «Стрепсилс-оригинал», мятные, «Пектусин», «Олиметин», «Энатин», «Роватин», «Ровахол» и др.

– Эвкалипт шариковый – масло эвкалиптовое, аэрозоли «Ингалипт», «Каметон», «Камфомен», «Ингакамф», линименты алоэ, «Алором» и «Санитас», мази «Гевкамен» и «Эфкамон», назальные капли «Пиносол», «Эвказолин» и «Пиновит», таблетки «Пектусин», масляный и спиртовой растворы хлорофиллипта и др.

– Фенхель обыкновенный – укропное масло, укропная вода, капли «Алталекс» и др.

– Анис обыкновенный – анисовое масло, грудной эликсир, микстура от кашля для детей, нашатырно-анисовые капли, сироп «Анитос», капли «Алталекс», таблетки «Стрепсилс-оригинал».

– Тимьян ползучий – эфирное масло входит в состав различных линиментов для растираний, «Камистад-гель», мазь «Эфкамон», аэрозоли «Ингалипт» и «Пиновит», капли «Пиносол», «Пиновит» и «Алталекс».

– Ромашка аптечная – «Ромазулон», капли «Пиносол».

– Багульник болотный – «Гвайазулен».

– Аир болотный – «Олиметин», «Энатин», «Роватин», «Ровахол».

– Кориандр посевной – мазь «Эспол».

– Горичвет весенний – капсулы «Алитера».

- Шалфей лекарственный – капли «Алталекс», сироп «Бронхолитин».
- Лаванда узколистная – аэрозоль «Ливиан», капли «Алталекс», мазь «Эспол».
- Камфора – камфоцин, аэрозоли «Камфомен», «Каметон», «Ингакамф», камфорное масло, камфорный спирт, мазь камфорная, «Гевкамен» и «Эфкамон», бромкамфора, капли камфорно-валериановые и зубные, «Кардиовален», линимент «Санитас».

Кроме того, эфирные масла нашли широкое применение в народной медицине, а также при производстве биологически активных добавок и других профилактических продуктов.

10.6. АРОМАТНЫЕ ВОДЫ

Ароматными водами (*Aquae aromaticae*) называют препараты, содержащие в водном или в водно-спиртовом растворе эфирные масла. Это прозрачные или слабо опалесцирующие жидкости, обладающие запахом входящих в них масел. Значение медицинских вод, как правило, ограничивается их корригирующими свойствами вкуса и запаха различных лекарственных препаратов.

Появление ароматных вод в каталоге лекарственных средств, по-видимому, нужно отнести к эпохе Авиценны, для фармации которой особенно характерно широкое применение «нежнодействующих» и корригирующих веществ. В дошедших до нас сочинениях придворных врачей византийских императоров в 13 столетии также встречается описание некоторых вод, получаемых посредством перегонки лекарственных растений с водяными парами. К концу 18 века число таких препаратов было уже чрезмерно велико во всех странах. Сегодня номенклатура ароматных вод ограничена только мятной, укропной (фенхелевой), кориандровой и розовой водами.

Производство медицинских ароматных вод проводят двумя способами:

- перегонкой эфиромасличного растительного сырья с водяным паром,
- растворением в воде эфирных масел.

Ранее ароматные воды получали исключительно перегонкой, второй способ стал применяться позже и завоевал широкое распространение как более быстрый и простой. Однако равнозначными полученные продукты считать нельзя из-за того, что при перегонке в воду переходит весь комплекс летучих ароматных веществ, а при получении медицинской воды растворением эфирных ма-

сел, препарат лишен ряда компонентов лекарственного растительного сырья.

Так, кориандровую воду готовят в концентрации 1:2000, мятную и укропную воды – 1:1000, а розовую – 1:4000. Кроме корректирующих свойств всех ароматных вод, укропную используют также при метеоризме, особенно в педиатрии, а розовую применяют, в основном, в косметологии.

10.7. БАЛЬЗАМЫ

Бальзамы (от греч. *balsamon* – *ароматическая смола*) – это вещества растительного происхождения, состоящие из эфирных масел с растворенными в них смолами, ароматическими и другими соединениями. С давних времен бальзамы, способные оказывать заметное действие на организм и обладающие антисептическими свойствами, находили разнообразное применение - начиная от сохранения тел умерших (бальзамирование) и заканчивая изготовлением благовоний и лечением ран. Еще Парацельс и Авиценна применяли бальзамы при различных поражениях кожи, болезнях верхних дыхательных путей, для окулирования воздуха, а также с целью «облагораживания» лекарств, обладающих неприятным запахом или вкусом. Бальзамами называли знаменитую мирру (по-арабски горький) – смолу растений коммифоры, произрастающих в засушливых районах северо-восточной Африки; камеде-смолу молочая; бензойную смолу, добываемую из коры дерева стиракс на островах Ява и Суматра, широко использовавшуюся в различных религиозных культах как фимиам; смолу мастикс, которую в засохшем виде употребляли в качестве жвачки для укрепления десен; смолу сандарак из североафриканского сандаракowego дерева, применявшуюся в зубо врачебной практике в качестве цементирующего средства, а также при дизентерии и для заживления ран.

Бальзамы являются продуктом нормального обмена веществ растений или образуются при повреждении коры. Они накапливаются, главным образом, в особых вместилищах или ходах коры. При повреждении коры образующиеся бальзамы предохраняют растения от высыхания и развития микроорганизмов. Бальзамы синтезируются 10% семейств растительного мира, большую часть которых занимают тропические растения. Практически все виды хвойных деревьев, несмотря на место произрастания, образуют бальзамы, особенно это касается деревьев семейства араукариевые и сосновые.

Уникальность бальзамов, с точки зрения медицинского применения, за-

ключается в том, что эфирные масла улучшают проницаемость и способствует более глубокому проникновению в клетки организма фитонцидов и биологически активных веществ. Бальзамы подавляют микробную флору (часто не чувствительную к антибиотикам), не вызывая побочных явлений, раны при их применении быстро затягиваются. В зависимости от состава бальзамы обладают ароматерапевтическими, дезодорирующими и бактерицидными свойствами; оказывают местно раздражающее, отхаркивающее действие; увеличивают диурез. Они также эффективны при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, кожи, женской половой сферы.

Бальзамы – вязкие жидкости; на воздухе постепенно твердеют из-за испарения эфирного масла и окисления. Консистенция бальзамов (жидкая, сиропообразная или густая) зависит от количества и вида содержащихся в них смол. Бальзамы обладают горьким острым вкусом и кислой реакцией, практически нерастворимы в воде, растворяются в различной степени в органических растворителях (спирте, эфире, хлороформе, бензине и т.п.), а также в эфирных и жирных маслах. Как правило, бальзамы добывают подсочкой (нанесение специальных надрезов на стволы деревьев в период вегетации) тропических, субтропических и хвойных деревьев. В состав бальзамов обычно входят ароматические соединения (ванилин, коричная и бензойная кислоты, их сложные эфиры, альдегиды, кетоны, спирты и др.).

В парфюмерно-косметической и медицинской отрасли с профилактической и лечебной целью применяют копайский, перуанский, канадский, и толунский, а также веймарский, меккский бальзамы. В России добывают пихтовый, кедровый, сосновый бальзамы, а также бальзамы из ели и лиственницы.

Копайский бальзам (*Balsamum copavia*) получают из коры деревьев рода *Sorapifera*, произрастающих в Южной Америке (Венесуэла, Гвиана, Бразилия). Это светло-желтая или желто-бурая маслянистая масса с характерным бальзамическим запахом и горьким вкусом. Содержит от 40 до 70% эфирного масла. Применяют для лечения экзем, как дезинфицирующее средство - при воспалительных процессах мочеполовой сферы, а также как диуретик и слабительное.

Перуанский бальзам (*Balsamum peruvianum*) получают из коры вечнозеленых деревьев *Myroxylon balsamum*, *Myrospermum Pereirae* Royle и других, произрастающих в горах Центральной и Южной Америки. Содержит 55 – 65% циннамина, производные бензойной и коричной кислоты, 28% смолы. Он представляет собой тяжелую маслянистую, не высыхающую на воздухе жид-

кость коричнево-красного цвета, горько-пряного вкуса, с запахом ванили. Применяют наружно для лечения ран и язв. Обладает противопаразитарным, антисептическим, дезодорирующим, ускоряющим грануляцию средством. Противопоказан при заболеваниях почек. Перуанский бальзам применяется как самостоятельное средство, так и в составе комплексных препаратов. Он входит в препарат «Пульмекс» и «Пульмекс беби», которые выпускаются в виде мази.

Канадский бальзам получают из канадской пихты бальзамической (*Abies balsamea*), произрастающей в северных областях США и Канаде. Это прозрачная вязкая желтая или зеленоватая жидкость, затвердевающая на воздухе. Бальзам содержит 15-25% эфирных масел. При хранении масла улетучиваются, остается твердая прозрачная смола (60% смолы растворяется в этаноле, 16% - в серном эфире); плотность 0,985-0,999 г/см³, кислотное число 85-87, эфирное число 5-10. При растворении смолы в равном количестве ксилола образуется клей. При высыхании этот клей не кристаллизуется, остается прозрачным. В медицине канадский бальзам используют в качестве эластичного коллодия.

Толутанский бальзам получают из вечнозеленых деревьев мироксилон (*Myroxylon toluiferum*), которые растут в Эквадоре, Венесуэле, Бразилии, в северной части Южной Америки. Он представляет собой светло-желтую прозрачную жидкость, которая со временем твердеет, превращаясь в красно-бурую массу. Имеет смолистый вкус и приятный запах с нотами ванили. Применяется внутрь и наружно в качестве антисептического и ароматического средства для лечения мочевыводящей системы и дыхательных путей. Толутанский бальзам применяется как самостоятельное средство, так и в составе комплексных препаратов. Он входит в состав отхаркивающего лекарственного препарата «Солутан», а также в сироп «Гексапневмин».

В России бальзамы получают из пихты сибирской, белокорой или кавказской. **Пихтовый бальзам** получают методом переработки живицы, которую подвергают высокой степени очистки от воды и водорастворимых органических кислот. Также отгоняют эфирное масло (пихтовый скипидар) и получают прозрачный продукт светло-желтого цвета. В зависимости от степени отгонки скипидара бальзам может быть жидким (18-38% скипидара) или твердым. Твердый бальзам содержит 70-75% смоляных кислот, 20-23% неомыляемых и 4-5% окисленных веществ. Кислотное число 80-85, число омыления 98-102, температура размягчения 65-75°C, плотность 1,0-1,07 г/см³. Он растворяется в эфире, ароматических углеводородах, этаноле, касторовом и льняном маслах. В отличие

от живицы сосны, ели и кедра, живица пихты содержит больше летучей части – скипидара (до 40%) и полностью растворяется в эфирном масле. Для увеличения морозоустойчивости (способности не кристаллизоваться при низких температурах) пихтовый бальзам иногда пластифицируют льняным маслом.

С лечебной целью пихтовый бальзам применяют в виде 33% раствора в касторовом масле (67%). Такой лекарственный препарат представляет собой высоковязкую прозрачную жидкость с запахом хвои от желтого до светло-коричневого цвета. Он легко растворим в этаноле, имеет плотность 0,980-0,990 г/см³. Обладает тонизирующими, иммуностимулирующими, дезинфицирующими и дезодорирующими свойствами. Используется для лечения радикулита, артрита, миозита, ожогов и ран, а также в гинекологической и урологической практике. Продукты переработки пихты используются как составляющие в комбинированных препаратах. Например, масло пихты входит в состав препарата «Уролесан», который применяют при заболеваниях мочегонной и желчегонной систем. Также масло используют в препарате «Фторлак», используемого для профилактики кариеса зубов и при травматических повреждениях эмали зубов. Фармацевтической промышленностью выпускается масло пихтовое для наружного применения.

Бальзамы из живицы кедра, ели, сосны и лиственницы не всегда могут заменить пихтовый бальзам, так как имеют склонность к кристаллизации (еловый, сосновый, кедровый) или недостаточную свето- и морозоустойчивость (лиственничный). Однако, эти бальзамы также используют как составляющие комбинированных препаратов в фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности или как самостоятельные лекарственные средства.

Сосновый бальзам. Еще 5000 лет тому назад в Шумерском государстве было записано 15 рецептов, в которых упоминалась сосновая живица. Живица сосны содержит эфирное масло и смолу, в состав которой входит абициновая, неоабицинованная, палюстровая и другие кислоты. Живица распыляет фитонциды, поэтому ее можно использовать для одновременной ароматизации и дезинфекции помещений. В виде мазей, линиментов и компрессов используется для лечения ревматизма, радикулита, различных ран и опухолей. Сосновый бальзам обладает бактерицидными свойствами, что позволяет применять его для лечения инфекционных, вирусных и воспалительных заболеваний, в том числе и туберкулеза (например, «Роватикен», «Пинабин», «Пиновит», «Пиносол»).

Кедровый бальзам представляет собой твердую прозрачную массу со стекловидным изломом желтоватого цвета, расплавы которой используют для лечения псориаза, а также заживления ран, язв и фурункулов. Кедровая живица входит в состав препарата «Ментоклар» (капли для ингаляций и карманный ингалятор), «Цедовикс».

Живица лиственницы – это прозрачная бесцветная жидкость со специфическим запахом и жгучим вкусом. Бальзам обладает антисептическим, местно раздражающим действием и используется при невралгиях, ревматизме, миозитах. Как лекарственный препарат живица лиственницы используется в таких лекарственных формах, как мази, линименты, пластыри.

Еловый бальзам содержит 75-80% канифоли, около 10% терпентинного масла и др. Бальзам применяется в качестве мочегонного, потогонного, ранозаживляющего, желчегонного и дезинфицирующего средства, а также при лечении радикулитов, артритов, фурункулов, язв и др.

Из соснового и кедрового бальзамов, а также из живицы ели и лиственницы получают скипидар, канифоль и камфору, которые используются в различных отраслях промышленности, в том числе и для производства лекарственных препаратов. В качестве таких лекарственных средств можно выделить следующие: клей БФ-6, клеол, клефурин, камфорцин; линимент скипидарный сложный; мазь скипидарная, масло терпентинное очищенное, мазь «Пульмекс», назальные капли «Пиносол», «Алталекс», мазь «Армон», ряд препаратов серии «Бронхикум», «Доктор Мом», и «Доктор Тайсс» и др.

Кроме перечисленных выше деревьев, существует также ряд представителей растительного мира, которые содержат бальзамы, бальзамические смолы, эфирные масла и другие активные вещества, применяемые в медицине, фармации, парфюмерии, косметологии и т.п.:

- Коммифора (бальзам мирра, используемый как парфюмерное и антисептическое средство, входит в состав бальзама Биттнера, шведской горечи, в препараты серии «Доктор Тайсс»);
- Лавр благородный (бальзам с антисептическим и обезболивающим действием, применяемый в виде мазей для лечения ревматоидных заболеваний);
- Ладанное дерево (ладан, который используют в ритуальных мероприятиях, а также применяют при воспалительных заболеваниях мягких тканей);
- Можжевельник обыкновенный (бальзам, который используют для дезинфекции и ароматизации воздуха, а также для лечения дыхательной системы

и ревматоидных заболеваний);

– Розмарин лекарственный (бальзамическая смола, эфирные масла и другие БАВ, комплекс которых применяют при простудных заболеваниях, широко используется в косметологии);

– Стиракс бензойный (бензойная смола используется для лечения заболеваний дыхательной системы, а также применяется как антисептик и ароматизатор воздуха);

– Чайное дерево (смолы и эфирные масла, комплекс которых используется при воспалении или повреждении мягких тканей; для лечения ревматоидных заболеваний, органов дыхания, нервных расстройств, грибковых заболеваний; для дезинфекции и ароматизации воздуха, широко используется в косметологии);

– Эвкалипт шариковый. Эфирные масла эвкалипта оказывают противовоспалительное, антисептическое и обезболивающее действие, применяют для лечения воспалительных и инфекционных заболеваний мягких тканей, в ЛОР- и стоматологической практике. Эфирные масла эвкалипта входят в огромное количество лекарственных препаратов: «Алором», «Бромгексин», ряд препаратов серии «Бронхikum» и «Доктор Тайсс», «Ингалипт», «Каметон», «Камфомен», «Ливиан», «Ментоклар», «Пектуссин», «Пиносол», «Пульмекс», «Септолете», «Стопангин» и др. Почти каждый бальзам для наружного применения содержит эвкалиптовое масло. А препараты «Настойка эвкалипта», «Масло эвкалиптовое» и ряд препаратов, содержащих хлорофиллипт, широко и с успехом применяются многие годы.

И это далеко не полный перечень растительных организмов, которые синтезируют и накапливают бальзамические и эфиромасличные продукты. Широкое применение бальзамы и их составляющие нашли в народной медицине, а также при производстве БАД и другой профилактической продукции.

Сегодня современные лекарственные препараты вытеснили растительные бальзамы. И в нынешних медицинских справочниках слово "бальзам" можно встретить, пожалуй, лишь в названии "бальзамической мази Вишневского" (первоначально в ее составе было перуанское бальзамное масло) да "бальзама Шостаковского", который, хотя внешне и похож на природный бальзам, никакого отношения к растениям не имеет – это синтетический препарат поливинилбутиловый эфир (винилин).

Но есть у этого древнего слова и другая, сравнительно новая область применения. **Бальзамами** называют сейчас смеси настоек или экстрактов ле-

карственных трав и эфирных масел, предназначенных для внутреннего и наружного применения, ставшие за последние годы весьма популярными. Основная составляющая современных бальзамов – комплекс экстрактов и эфирных масел из различного растительного сырья, их число в некоторых прописях доходит до 40, иногда и более. Некоторые современные бальзамы содержат компоненты животного происхождения, например панты марала, продукты переработки растительного сырья животными – пчелиный мед, прополис и т.п. Название «бальзам» сегодня имеют следующие лекарственные препараты:

Бальзамы для внутреннего применения:

1. **Бальзам «Вигор».** Представляет собой водно-спиртовый экстракт из 10 трав: аира, липы, левзеи, тысячелистника, мяты, укропа, полыни, дуба, вахты, апельсина, содержит 38 % этиловый спирт. Выпускается во флаконах по 200 и 500 мл.

2. **Бальзам «Хо»** для детей и взрослых. В его состав входят косточки абрикоса или миндаля, корни платикодона, горичника, астры, стемоны, листья эриоботрии и перилы кустовой, кора корней шелковицы, трава мяты перечной и ментол. В состав бальзама для детей входит еще и сахар. Выпускается во флаконах по 45, 85, 100 и 170 мл.

3. **Бальзам «Грааль».** Содержит листья алоэ древовидного, ежевики, ореха грецкого, инжира, хурмы, рододендрона, ортосифона тычиночного; цветки лимона и маслины душистой; плоды фейхоа, кору дуба, корневища с корнями родиолы розовой, корни с корневищами элеутерококка, корни женьшеня, чай зеленый байховый, траву эрвы шерстистой, панты оленя, мумие, цветочную пчелиную пыльцу, мед, прополис, а также лимонную кислоту, красное вино, яблочный сок, спирт этиловый 90% . Выпускается во флаконах по 200 мл.

4. **Бальзам «Мономах».** В его состав входят спиртовые соки рябины обыкновенной, рябины черноплодной, яблок; корни и корневища солодки голой и аира, трава зверобоя, душицы обыкновенной и тысячелистника; листья мяты перечной и сосновые почки. Выпускается во флаконах по 100 и 200 мл.

5. Оригинальный большой **бальзам Биттнера**. Содержит сок высушенный ясеня белого, камфору, куркумы корневище, дягиля корень, мирры смолу высушенную, горечавки желтой корень, ореха мускатного плоды, колючника бесстебельного корень, солодки голой корень, девясила высокого корень, золототысячника траву, гвоздичного дерева цветы, калгана настоящего корневище, имбиря корневище, волчеца кудрявого траву, тысячелистника мускатного тра-

ву, териак, касатика германского корневище, коровяка, померанца горького плодов кожуру, аира корневище, полыни горькой траву, кожуру апельсинового дерева кюрасао, кубебе плоды, аниса звездчатого плоды, апельсина сладкого плодов кожуру, вахты трехлистной листья и спирта этилового не менее 40%. Выпускается во флаконах по 50, 100, 250 и 500 мл.

6. Оригинальный большой шведский *горький бальзам Маурера* из 32 лекарственных растений. В его состав входит корень зедоарии, териак, манна, корень дягиля лекарственного, корень колючника, мирра, камфора, цветки шафрана, листовые почки тополя черного, плоды аниса обыкновенного, плоды кориандра, плоды тмина, корень имбиря аптечного, трава золототысячника, плоды померанца неспелые, кора лимонного дерева, порошок гвоздики ароматической, плоды лавра благородного, незрелые плоды ямайского пахучего перца, трава майорана садового, плоды аниса звездчатого, плоды можжевельника обыкновенного, корневище калгана, цветки ромашки, корень горечавки желтой, трава полыни горькой, кора корицы белой, плоды кардамона, корень ириса, листья розмарина, трава волчеца кудрявого. Выпускается во флаконах по 100, 250 и 500 мл.

7. *Бальзам «Фитон СД»*. Является водно-спиртовым экстрактом сбора различных частей лекарственных растений: ромашки аптечной, мяты перечной, череды трехраздельной, календулы, тысячелистника обыкновенного, зверобоя продырявленного, аниса обыкновенного, подорожника большого, фенхеля обыкновенного, солодки голой, девясила высокого, липы сердцевидной, крапивы двудомной, шиповника коричневого, алтея лекарственного, одуванчика лекарственного, душицы обыкновенной. Выпускается во флаконах по 100 и 200 мл.

8. *Бальзам «Флора»*. Представляет собой смесь спиртовых настоек кориандра посевного, донника лекарственного, ноготков лекарственных, корней солодки, плодов расторопши пятнистой с добавлением аскорбиновой и лимонной кислот. Выпускается во флаконах по 100, 200, 330 и 500 мл.

9. *Бальзам «Фитулвент»* (Старый рецепт). Содержит в своем составе смесь 40% настоек из корней валерианы лекарственной, травы зверобоя, тимьяна обыкновенного, тысячелистника, плодов боярышника, коры дуба, цветков ромашки. Выпускается во флаконах по 200 мл.

Все бальзамы, предназначенные для перорального применения, оказывают адаптогенный, антиоксидантный, репаративный, противовоспалительный и др. эффекты и применяются для повышения неспецифической резистентности орга-

низма, а также для повышения физической и умственной работоспособности.

Бальзамы для наружного применения:

10. **Бальзам «Золотая звезда».** Содержит камфору, ментол, масло мяты перечной, а также гвоздичное, эвкалиптовое и коричное масла. Выпускается в металлических коробочках по 3, 4, 8 и 10 г. В зависимости от производителя может незначительно меняться состав бальзама.

11. **Бальзам «Орел».** Состоит из ментола, камфоры, метилсалицилата, масла базилика и лавра китайского, а также мятного и каюпитового масел. Выпускается в коробочках по 7,5 г.

12. **Бальзам жидкий «Лоан».** Содержит ментол, камфору, метилсалицилат, эвкалиптол. Выпускается во флаконах по 5 мл.

13. **Эвкалиптовый бальзам** от простуды др. Тайсс. В его состав входит камфора рацемическая, масло сосновой хвои и эвкалиптовое масло. Выпускается в виде мази в банках по 20 и 50 г.

14. **Бальзамический линимент** (по Вишневскому). Содержит деготь, ксероформ и касторовое масло. Выпускается в тубах или банках по 25, 30, 40 и 50 г. В зависимости от производителя может незначительно меняться состав линимента.

В последнее время все больше и больше людей обращается к природным источникам профилактики и лечения различных заболеваний. И нет сомнений в том, что естественность и многогранность действия этих фитопрепаратов, содержащих неповторимое сочетание биологически активных веществ, позволит им внести свою лепту в развитие научной и народной медицины.

ГЛАВА 11. ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ. ПРЕПАРАТЫ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

11.1. ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ

Особенностью препаратов, получаемых из свежих растений, является содержание в них всего комплекса биологически активных веществ, входящих в состав лекарственного сырья в наиболее естественном их состоянии.

Препараты из свежих растений имеют давнюю историю. Об их приготовлении имеются многочисленные сведения в отечественной и зарубежной медико-фармацевтической литературе 18-19 веков. В «Фармацевтических записках», составленных по лекциям А.П. Нелюбина, возглавляющего кафедру фармации «Медико-хирургической академии» в Петербурге, можно найти описание получения соков и настоек из свежих растений.

К началу XX века число препаратов из свежего растительного сырья уменьшилось, но они остались в номенклатуре гомеопатических аптек. В настоящее время галеновые и новогаленовые препараты готовят из высушенного лекарственного сырья, которое по качественному и количественному составу биологически активных веществ не всегда равноценно свежесобранному растению. Во время заготовки, сушки и хранения БАВ подвергаются изменениям вследствие энзиматических процессов действия кислорода воздуха и многих других факторов. Исследования многих ученых показывают, что после 1/2-1 года хранения лекарственного сырья содержание биологически активных веществ (особенно сердечных гликозидов и эфирных масел) резко уменьшается. В некоторых случаях препараты свежих растений обладают большей активностью, чем соответствующие препараты, полученные из сухого сырья. Так, сок красавки оказывает более сильное действие, чем соответствующая доза атропина, а настойка из свежих корней валерианы лекарственной в 2-3 раза активнее настойки, полученной из сухих корней. Кроме того, витаминная и фитонцидная активность наблюдается чаще в препаратах свежих растений. Поэтому целесообразно в ряде случаев использовать препараты из свежих растений.

Современные препараты из свежих растений можно отнести к двум группам: 1 – *соки*; 2 – *экстракционные препараты*.

11.2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОКОВ ИЗ СВЕЖЕГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Соки – лекарственная форма, которая использовалась еще в глубокой древности. «Сила твоего тела заключена в соках растений», – эти слова звучат очень современно, хотя и были произнесены 5 тыс. лет назад китайским императором и врачом Шин Ноном.

Соки – это одна из наиболее физиологически полноценных форм приема растительной пищи, в которой сохраняется максимальное количество неустойчивых, но необходимых организму физиологически активных веществ в их натуральном или мало измененном виде. Для соков характерны:

- более легкая усвояемость организмом всех компонентов, так как они находятся в сочетании, подобном изначальному соотношению веществ в растительной клетке;
- щадящее воздействие на органы пищеварения, они очищены от всех частиц клетчатки;
- многостороннее воздействие, так как синтезированные клеткой органические вещества, соединяясь с минеральными веществами поглощенными из почвы, образуют естественное единство;
- минерализация обмена веществ, так как растительные соки имеют преимущественно минеральную основу и поэтому всегда противодействуют переокислению крови и др.

Различают следующие **виды соков**:

- ***натуральные***, выработанные из одного вида сырья,
- ***сгущенные или сухие***, полученные из натуральных соков путем удаления воды.

Соки включают в состав многих лечебно-профилактических напитков, которые по технологическому признаку подразделяют на:

- ***купажированные***, у которых к основному компоненту добавляют сок из других видов сырья или сок из одного вида сырья с разным химическим составом,
- ***с добавлением сахара*** или сахарного сиропа,
- ***сатурированные***, содержащие диоксид углерода,
- ***сброженные***, полученные частичным или полным сбраживанием сахаров или крахмалистых веществ,

Качество сока зависит от состояния сырья, которое должно быть соответствующего качества и переработано не позднее чем через 2 часа после его сбора.

Институтом Фармакохимии им. Кутателадзе АН Грузии была разработана технология получения соков из следующих видов растений: валерианы, дурмана, наперстянки пурпурной и ржавой, ландыша, красавки, хвоща полевого, чистотела, водяного перца, чемерицы, мать-и-мачехи, крапивы. Многие из этих соков, как наиболее изученные, разрешены к применению в качестве лечебных препаратов.

Технология предложенная этим институтом заключается в следующем.

Вымытое и просушенное свежее растительное сырье дважды пропускают через машины-волчки или через валцы до получения кашицеобразной смеси.

Измельченную мезгу заворачивают в холщовые мешки, которые помещают в цилиндр пресса, по 5-6 штук накладывая друг на друга, прокладывая между ними пластинки из нержавеющей стали и прессуют под высоким давлением на гидравлических прессах с целью получения сока. Если сока в сырье недостаточное количество, то материал до прессования настаивают со спиртом. Для более полного выделения сока также можно использовать вальцевой электроплазмолизатор, который увеличивает выход сока на 10-25 %. Для отжима сока помимо пресса можно использовать центрифугу или центробежную соковыжималку (для мясистого сырья). Причем, соки, полученные на центрифуге или соковыжималке, лучше, чем соки, полученные при помощи пресса, так как центрифужный сок готовится в 3-4 раза быстрее и меньше окисляется.

Очистка сока. Полученные соки содержат большое количество белков, ферментов, слизи и поэтому неустойчивы. Для очистки их обрабатывают 95% спиртом. К каждому 85 частям выжатого сока прибавляют по массе 15 частей 95% этанола, в котором растворен хлорэтан (0,3% от общей массы жидкости). Если активными веществами сока являются гликозиды, то для его очистки используют нагревание. Сок быстро нагревают до температуры 80-85°C, выдерживают 30 минут, а затем быстро охлаждают. Такая смена температур способствует инаktivации ферментов и свертыванию белковых веществ, чему способствует также и добавление спирта. От мякоти или взвешенных частичек материала соки очищают отстаиванием при температуре не выше 8°C. Выпавшие осадки отделяют центрифугированием. Получают чистый,

прозрачный сок. В качестве консервантов применяют хлорбутанолгидрат или натрия метабисульфит и др..

По способу консервирования различают соки и лечебно-профилактические напитки:

– *обработанные тепловым воздействием* (пастеризованные, консервированные горячим розливом, асептическим способом). Пастеризованные соки получают путем фасовки в тару, герметичной укупорки и нагревания по установленному режиму при температурах ниже 100°C (пастеризация) или при 100°C и выше (стерилизация). Консервирование горячим розливом осуществляют путем нагрева сока до 95-98°C, фасовки при этой температуре в горячую, подготовленную тару с немедленной укупоркой и последующей выдержкой в течение нескольких минут в горячем виде, затем охлаждения на воздухе или искусственным путем. Асептическое консервирование включает кратковременный нагрев сока при температуре 115-125°C, быстрое охлаждение до 35-40°C и розлив охлажденного сока в стерильных условиях в стерильную тару.

– *охлажденные или замороженные*. Охлаждение до (-2) °C используют при хранении соков-полупродуктов в крупных резервуарах в атмосфере диоксида углерода. Замораживание не выше (-18) °C осуществляют преимущественно для сохранности концентрированных соков во избежание их потемнения и других нежелательных изменений при хранении.

– *с добавлением химических консервантов*. Химическое консервирование, путем внесения в сок консервирующих средств, применяют для соков-полупродуктов. Консервирование «спиртованием» проводят путем добавления к сокам 16-18% этилового спирта.

11.3. НЕСТУЩЕННЫЕ (НАТУРАЛЬНЫЕ) СОКИ РАСТЕНИЙ

Сок подорожника – это смесь сока из свежих листьев подорожника большого и сока травы подорожника блошного. Технологический процесс получения сока состоит из следующих стадий: сбор сырья, измельчение, прессование, консервирование сока, отстаивание, фильтрование. Сбор листьев подорожника большого проводят в период цветения в сухую погоду, тщательно очищают от загрязнений, пожелтевших и засохших листьев. Измельчение листьев производят на машинах-волчках, где степень измельчения достигает 2-8 мм. Сок листьев подорожника отжимают под прессом. В цилиндр прессы на

дно поддона с решеткой укладывают до 18 пакетов с измельченным сырьем по 39 кг. Между пакетами помещают дренажную решетку из нержавеющей стали и прессуют. В результате прессования получают 56,6-60% сока. Жом вторично измельчают на волчках, отжимают на прессе и получают еще 10% сока. К отжатому соку немедленно добавляют 25 частей этилового спирта 90% при постоянном перемешивании, что обеспечивает 20% его содержания в конечной смеси. Сюда же при работающей мешалке загружают 0,15% натрия метабисульфита. Затем отбирают пробу для определения содержания спирта, сухого остатка, рН. Полученный сок подорожника большого перекачивают в отстойник, где оставляют на 7 суток. Отстоявшийся от балластных веществ сок декантируют и посредством фильтр-пресса фильтруют в сборник.

Свежую траву подорожника блошного дважды измельчают на машинах-волчках и немедленно заливают этиловым спиртом и водой в соотношении 7 кг – 21 л – 14 л. Вытяжку сливают, а массу дважды прессуют. Шрот заливают водой очищенной в соотношении 2:1, уплотняют и оставляют на 12 часов, после чего отпрессовывают. Извлечение присоединяют к этанольному и определяют содержание этанола. Фильтруют, как и сок подорожника большого, консервируют, добавляя 0,15% натрия метабисульфита.

Соки подорожника большого и блошного смешивают в равных количествах (1:1), отстаивают и фильтруют. Это прозрачная жидкость красновато-бурого цвета, кисловато солоноватого вкуса с ощущением жгучести. Содержит гликозид аукубин, витамин К, каротин и другие соединения. Запах слабый, своеобразный, ароматный. Применяют при анацидных гастритах и хронических колитах. Выпускают во флаконах по 100-250 мл. Технологическая схема (рис. 11.1) получения сока подорожника является типичной для фармацевтических производств.

Сок каланхоэ получают из свежесобранной травы культивируемого растения каланхоэ перистого по общей схеме прессованием превращенного в кашицу растительного материала. Полученный сок отстаивают, декантируют и для осветления фильтруют через мезгу. Потерю сока исключают заменой декантации сепарацией. Процесс проводят на жидкостном сепараторе тарельчатого типа.



Рис. 11.1. Схема технологического процесса получения сока подорожника

Осветленная жидкость выводится в приемник, а осадок, оседает в шламовом отделе сепаратора, количество которого составляет около 0,07%. После сепарации сок подвергается стерилизующей фильтрации. Консервант – хлорбутанолгидрат добавляют в количестве 0,5%. Препарат содержит

дубильные вещества, витамины Р и С, кислоты органические, минеральные соли, полисахариды и другие соединения.

Сок каланхоэ – жидкость желтоватого цвета, ароматического запаха, слегка опалесцирующий с мелкой взвесью, легко разбивающейся при встряхивании. Сок каланхоэ нашел широкое применение в хирургической, стоматологической, акушеро-гинекологической и оториноларингологической практике. Он оказывает местное противовоспалительное действие, способствует очищению ран от некротических тканей, способствует их заживлению. Выпускают в ампулах по 3; 5; 10 мл; во флаконах по 10, 20 и 100 мл. Сок каланхоэ входит в состав мази каланхоэ.

Мазь каланхоэ. Содержит 40% сока каланхоэ, новокаина и фуросолидона по 0,25%, ланолина безводного 60%. Применяют в хирургической и акушеро-гинекологической практике при трофических язвах, ожогах, пролежнях и незаживающих ранах. Выпускают по 10, 30 и 50 г.

Сок алоэ. Получают из свежих неконсервированных листьев алоэ древовидного, измельчая их на фарфоровых вальцах или машинах-волчках. Из полученной мякоти отжимают на прессе сок, нагревают при температуре 100°C в течение 5-10 минут, охлаждают, помещают в отстойник, туда же добавляют 95% этанол до концентрации его в соке 20% и отстаивают при температуре 6-8°C в течение 14-15 суток. После отстаивания сок декантируют, фильтруют и добавляют 0,5% хлорбутанолгидрата. Стандартизируют препарат по сухому остатку, содержание которого должно быть не менее 2%. Сок алоэ – мутноватая жидкость светло-оранжевого цвета, горького вкуса, под влиянием света темнеет. Содержит антрахиноновые гликозиды. Применяют при гастритах, запорах. Наружно используют при гнойных ранах, ожогах. Выпускают во флаконах по 100 мл.

Алором – линимент, содержащий 48,8 % сока алоэ (а также жидкие экстракты ромашки и календулы, касторовое и эвкалиптовое масла, ментол и эмульгатор). Препарат применяют в качестве противовоспалительного, антисептического, репаративного и рассасывающего средства для лечения артритов, полиартритов, радикулитов, миозитов, гематом и профилактики пролежней. Выпускают в стеклянных флаконах и тубах по 20 и 30 г.

Сок желтушника. Получают из свежей травы желтушника раскидистого. При прессовании измельченной травы получают сок в количестве 42-47% от массы сырья, добавляют равный объем 95% этанола, хлорбутанолгидрат (или

натрия метабисульфит) 0,25%, отстаивают и фильтруют. Стандартизуют биологическим методом. Применяют при производстве препарата «Кардиовален». Хранят в бутылках хорошо укупоренными, с залитыми парафином пробками, в прохладном темном месте. Список А.

Сок ландыша. Сок из свежих надземных частей (смеси листьев и цветков) ландыша. Прозрачная красно-бурого цвета жидкость, горького вкуса, запах ароматный. В 1 мл сока содержится 24 ЛЕД. Содержит сердечные гликозиды. Список Б.

Сок травы эхинацеи пурпурной входит в состав:

- капель «Иммунал», который состоит из 80% сока эхинацеи и 20% этилового спирта и представляет жидкость зеленого цвета, специфического запаха и горького вкуса. Выпускают в виде капель во флаконах по 50 и 100 мл.
- сиропа «Эхинасаль», выпускаемого во флаконах по 125 мл.
- препарата «Эхинацея Гексал», выпускаемого в виде жидкости (78% сока и 22% спирта этилового) во флаконах по 100 мл.

Все препараты с соком эхинацеи применяют как иммуностимулятор для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, а также при длительном лечении хронических заболеваний.

Сок плодов рябины черноплодной входит в состав:

- сиропа «Биоарон С», который состоит из сока плодов рябины черноплодной, экстракта алоэ жидкого и кислоты аскорбиновой. Выпускают в виде сиропа во флаконах по 100 мл.
- настойки «Ладостим», которая состоит из сока плодов рябины черноплодной, сока плодов рябины обыкновенной, корневища с корнями эхинацеи пурпурной и аира, листьев мяты перечной, травы душицы обыкновенной, тысячелистника и зверобоя. Выпускают в виде настойки во флаконах по 100, 200, 250 и 500 мл.

Сукрадбел. Сок из свежих корней красавки. Прозрачная буро-красного цвета жидкость со своеобразным запахом и слабгорьким вкусом. Получают согласно типовой схеме получения соков, в котором содержится 0,13-0,15% суммы алкалоидов. Применяют при пост энцефалитическом паркинсонизме. Список Б.

Суккудифер. Сок из свежих листьев наперстянки ржавой, очищенной от балластных веществ. Это прозрачная красно-бурого цвета и горького вкуса жидкость. В 1 мл содержится 5-6 ЛЕД. Применяют во всех случаях сердечной

недостаточности, обусловленной поражением клапанного аппарата и заболеваниями сердечной мышцы. Список Б.

Сукдиоскакил – сок из плодов восточной хурмы. Содержит до 40 мг% йода, применяется при тиреотоксикозе.

Сукфейсел – сок из плодов фейхоа. Содержит до 60 мг% йода, применяется при тиреотоксикозе.

Сок капусты белокачанной получают из листьев капусты белокачанной по технологии разработанной в институте фармакохимии АН Грузии. Препарат содержит большое количество витамина U (метилметионинсульфанит U). Это белая со слегка желтоватым оттенком жидкость, мутноватая, сладковато-горького вкуса, своеобразного ароматного запаха. Применяют при желудочных заболеваниях нервного характера, при лечении язвенной болезни и хронического колита, при недостаточном кровообращении слизистой оболочки желудка.

11.4. СГУЩЕННЫЕ СОКИ

Экстракт клюквы. Выжимают сок из зрелых ягод клюквы болотной по типовой схеме. После чего проводят сбраживание сока для удаления пектиновых веществ, которыми богата клюква. Отделяют пектиновые вещества центрифугированием. Сгущают сок до концентрации густого экстракта в вакуум-аппаратах, внутри высеребрянных, при разрежении 0,6-0,65 до содержания 10% сухих веществ. В сгущенном соке содержится до 3,6% сахаров, 3,25% лимонной кислоты, аскорбиновая кислота, витамин Р (цитрин). Применяют как витаминный сок, при лихорадочных состояниях, а также как коррегент вкуса.

Сгущенный сок свежих листьев артишока полевого является действующим веществом раствора для перерального применения «Хофитол», который выпускается во флаконах по 120 мл. Он содержит фенольное соединение цинарин в сочетании с фенокислотами, биофлавоноидами, аскорбиновую кислоту, каротин. Оказывает желчегонное, мочегонное и гепатопротекторное действие.

11.5. СУХИЕ СОКИ

В последние годы многие исследовательские работы посвящены получению стабильных соков из свежих растений в сухом виде.

Так Н.Е. Чернов и Г.П. Пивненко (г.Харьков) разработали методики получения стабильных сухих соков чистотела, ландыша, календулы, паслена птичьего, кровохлебки, лука репчатого и др. Соки получают путем замораживания с последующей сублимационной сушкой. Сушка соков сублимацией сохраняет первоначальное качество биологически активных веществ (особенно летучих фитонцидов) и улучшает их свойства путем концентрации ценных компонентов. Для получения сухих соков применяют и другие методы сушки (распылением, СВЧ-воздействием и др.).

Сухой сок чистотела. Для получения 100 частей сухого стабильного сока чистотела исходное сырье берут в следующих количествах: измельченное сырье (травы с цветками) – 309 частей, спирта этилового 96% – 36 частей. Вначале измельчают сырье на траворезке. Тотчас же вторично измельчают на механическом измельчителе или на машине-волчке до кашицеобразной массы. Затем сырье заворачивают в льняные салфетки и выжимают в перфорированном цилиндре из нержавеющей стали под прессом с предельной нагрузкой. Сок собирают в отстойник, где для консервирования и осаждения балластных веществ добавляют 36 частей 96% этилового спирта, чтобы в полученном жидком соке содержалось его 20%. Затем сок декантируют и центрифугируют 10 минут на осадительной центрифуге, а потом фильтруют. Прозрачный отфильтрованный сок оставляют на семидневное отстаивание в герметически закрытом отстойнике. Если после 7 дней хранения выпадет осадок, то сок вторично 5 минут центрифугируют на осадительной центрифуге. Далее из сока выпаривают этиловый спирт в вакуум-аппарате при остаточном давлении 160 мм рт. ст. и температуре не выше 50°C до 80% первоначального объема. Частично упаренный сок разливают во флаконы и замораживают. Затем замороженный сок сушат с помощью сублимационной сушилки 18-20 часов при остаточном давлении в системе 100-160 мм рт. ст. и температуре внутреннего и наружного котлов не выше +55°C.

Полученный препарат представляет собой гигроскопический аморфный порошок бурого цвета, пористой структуры, горького вкуса, с характерным

запахом чистотела. Хорошо растворим в воде, в 20% этаноле, при этом почти полностью восстанавливаются первоначальные свойства свежего сока.

Сухой сок эхинацеи пурпурной входит в состав:

– препарата «Гербион эхинацея». Препарат выпускается в форме таблеток покрытых оболочкой по 170 мг в упаковке по 30 штук. Количество сухого сока в одной таблетке эквивалентно 2 мл свежего сока.

– препарата «Иммунал». Препарат выпускается в форме таблеток по 80 мг в упаковке по 20 штук. Применяют как иммуностимулятор для повышения неспецифической резистентности организма с целью профилактики и лечения гриппа и простудных заболеваний, а также при длительном лечении хронических заболеваний.

– препарата «Эхинацея – ратиофарм». Препарат выпускается в форме таблеток по 100 мг в упаковке по 20 и 50 штук.

Высушенный сок свежих листьев артишока полевого является действующим веществом таблеток покрытых оболочкой «Хофитол», которые выпускаются по 0,2 г в упаковке по 60 и 180 шт.

Высушенный сок фенхеля используется при производстве таблеток «Лактогон».

11.6. ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ

Из свежих растений извлечения биологически активных веществ получают в тех случаях, когда данное сырье малосочное и прессование оказывается недостаточно эффективным. Во Франции популярны алкоголаты – экстракционные препараты в виде настоек из свежих растений на 95% этиловом спирте. В ряде стран применяются интраты – жидкие экстракты, получаемые в соотношении 1:1 из свежего растительного сырья 95% этиловым спиртом.

При производстве таких препаратов необходимо тонкое измельчение сырья, т.к. живая клетка находится в состоянии тургора и протоплазма, обладая свойством полупроницаемости, не пропускает наружу БАВ. Поэтому для извлечения последних клеточные стенки необходимо разрушить. Это достигается путем использования специальных машин-волчков, устроенных по типу механизированных мясорубок и вальцов, т.к. свежее сырье содержит до

80% влаги и обладает высокой упругостью. На данных машинах растительный материал вначале раздавливается, а затем истирается. При получении препаратов из растительного сырья, клетки которого значительно измельчены, скорее имеет место вымывание клеточного сока из разрушенных клеток и открытых пор, чем процесс экстрагирования.

Для получения экстракционных препаратов из свежего сырья применяют метод мацерации крепким (90%) этиловым спиртом. Процесс экстракции продолжается 14 суток и должен интенсифицироваться частым и энергичным перемешиванием содержимого мацерационных емкостей. Затем мацераты отфильтровывают, остатки отжимают на прессе и отжатый сок присоединяют к извлечению. Отстаивают 7 суток при температуре не выше 8°C, отфильтровывают от выпавшего коллоидного осадка, затем фильтруют еще раз через фильтр Сальникова. Полученные фильтраты пригодны к применению.

Применяют также метод бисмацерации, при этом измельченное сырье первый раз заливают 96% этанолом и настаивают 7 суток; второй раз – 20% этанолом на 3 суток. Объединенные извлечения отстаивают, фильтруют и получают настойки с содержанием 40-50% этанола. Их стандартизуют по тем же показателям, что и настойки получаемые из высушенных растений. В современной номенклатуре имеются сложные препараты, куда наряду с извлечениями из свежих растений вводятся многие другие лекарственные средства.

Настойка валерианы готовится на 70% этаноле в соотношении 1:5 из свежих корней валерианы лекарственной методом перколяции. Это прозрачная жидкость красновато-бурого цвета с характерным запахом и сладковато-горьким пряным вкусом. Химический состав: эфирное масло, валериановая кислота, борнеол, сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты, следы алкалоидов, органические кислоты, дубильные вещества, сахара. Выпускают во флаконах по 30-50 мл.

Кардиовален – комплексный препарат, содержащий следующие ингредиенты: сок желтушника раскидистого – 17,2 г (активностью 150 ЛЕД в 1 мл, получаемый из свежей травы, в которой содержатся гликозиды эрихрозид, элизилин, близкие по действию к гликозидам группы наперстянки); адонизид – 30,0 г (активностью 85 ЛЕД в 1 мл); настойка валерианы из свежих корней – 46,9 г; жидкий экстракт боярышника – 2,1 г; камфора – 0,4 г; этанол 96% – 1,6

г; натрия бромид – 2,0 г; хорбутанолгидрат – 0,25 г. Оказывает комбинированное действие на сердечно-сосудистую и нервную систему.

Настойка чеснока готовится методом мацерации свежеизмельченных на волках луковиц чеснока. В качестве экстрагента используют 90% этиловый спирт. Готовят настойку в соотношении 1:5. Сырье настаивают в течение 48 часов, затем извлечение отстаивают, фильтруют и стандартизуют. Содержание аллилсульфидов должно быть не менее 0,15%.

Аллилсат. Жидкий спиртовой экстракт чеснока, который готовят методом реперколяции при экстрагировании сырья 90% этиловым спиртом в соотношении 1:3. Измельченное свежее сырье настаивают 72 часа, затем вытяжку отстаивают 48 часов и фильтруют. Для коррекции вкусовых показателей к полученному извлечению добавляют по 0,3 % укропного, тминного и мятного эфирных масел. Смесь перемешивают в течение 1 часа и стандартизуют. Содержание сухих веществ должно быть в пределах 1,2 – 1,7 %.

Аллилчеп. Жидкий спиртовой экстракт лука, который готовят методом ремацерации при экстрагировании сырья 70% этиловым спиртом в соотношении 1:4. Измельченное свежее сырье заливают спиртом (1,5 объемные части) и при периодическом перемешивании настаивают 7 суток. Затем вытяжку сливают, а сырье снова заливают спиртом (1 объемная часть) и настаивают 1 сутки. Вытяжку сливают, смешивают с первой и доводят спиртом до 4 объемных частей. Для осветления к извлечению добавляют 0,3 г угля активированного на 1 кг вытяжки, затем вытяжку фильтруют через бейтинг и стандартизуют. Аллилчеп – прозрачная желтая или зеленоватая жидкость с запахом лука. Содержание сухих веществ должно быть 1,3 – 1,5 %.

Холелитин. Смесь различных настоек. Применяется при лечении желчекаменной болезни.

Ангиноль. Комплексный препарат, состоящий из разведенных настоек растительного происхождения и растворов неорганических веществ. Применяется при лечении ангины.

11.7. БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ, ИХ СВОЙСТВА И УСЛОВИЯ ПРОДУЦИРОВАНИЯ

История использования биогенных стимуляторов в качестве лечебных средств берет свое начало очень давно. В народной медицине многих стран с

древних времен в качестве биостимуляторов использовались яды пчел, некоторых ядовитых рыб и др. Одним из первых начал применять биостимуляторы в терапии Парацельс (XVI век), используя в этом качестве змеиный яд.

Великим достижением 20-го века явился новый метод лечебной медицины – тканевая терапия, разработанная академиком-офтальмологом В.П. Филатовым, который долгие годы вел борьбу со слепотой. Одно из наибольших достижений ученого – пересадка охлажденной роговицы. Он впервые в мире использовал в качестве трансплантационного материала роговицы глаз умерших людей.

При анализе результатов операций имело место удивительное явление, сопровождающееся приживлением трансплантата – просветление мутной ткани бельма вокруг пересаженного роговичного диска и постепенное оздоровление измененной патологическим процессом роговицы. Данное явление было очевидно особенно в тех случаях, когда материалом для кератопластики служила консервированная на холоде роговичная ткань. Это свидетельствовало о том, что вместе с трансплантатом в организм вносятся какие-то активные вещества, которые, по-видимому, накапливаются в пересаженной ткани, перебивающей в изолированном виде при пониженной температуре. Были получены и другие важные клинические данные, которые свидетельствовали о большой терапевтической активности консервированных тканей при многих заболеваниях организма. В 1942 году В.П. Филатов сформулировал учение о биогенных стимуляторах, согласно которому в изолированных тканях растительного или животного происхождения в результате их адаптации к неблагоприятным условиям, происходит биохимическая перестройка в метаболических системах, благодаря чему образуются вещества, способные при введении в организм оказывать стимулирующее влияние и ускорять жизненные процессы. Эти вещества были названы **биогенными стимуляторами**. Автором подчеркивается *два положения учения*: а) образование биогенных стимуляторов следует рассматривать как выработанный эволюционным путем способ приспособления организма к влиянию условий среды; б) биогенные стимуляторы образуются в тканях, отдельных от организма, до тех пор, пока эти ткани живы и находятся в условиях «переживания». Начало изготовления препаратов биогенных стимуляторов по «методу Филатова» было положено в Одессе в 1951 году, а в 1956 году начала работать специальная фабрика по

промышленному производству биостимуляторов, ныне производственное объединение «Биостимулятор».

11.8. СОВРЕМЕННЫЕ СВЕДЕНИЯ О ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

Биогенные стимуляторы (от греч. *bios* – жизнь, *gennaō* – рождать, создавать) – биологически активные вещества, которые образуются в изолированных животных и растительных тканях в процессе их адаптации к неблагоприятным условиям. Биогенные стимуляторы, будучи введены в «большой» организм (путем пересадки консервированных тканей или приема лекарственных препаратов) активизируют в нем жизненные процессы. Усиливая обмен веществ, они повышают физиологические функции организма; в случае болезни организма – повышают его сопротивляемость и регенеративные свойства, способствуя выздоровлению.

Химическая природа биогенных стимуляторов до настоящего времени изучена недостаточно. Из биостимуляторов выделены 4 группы органических кислот: дикарбоновые кислоты жирного ряда, дикарбоновые оксикислоты жирного ряда, непредельные ароматические кислоты и оксикислоты, а также ароматические кислоты с большим молекулярным весом. Биостимуляторы растворимы в воде, легко переходят из ткани в водное извлечение, могут частично перегоняться с паром, выдерживают нагревание до 120°C.

К числу факторов, способствующих образованию биостимуляторов в отделенных от организма тканях относятся: низкая температура (+2...+4°C), облучение и пребывание в темноте (для растений). Биогенные стимуляторы могут вырабатываться и в живом организме в период его адаптации к неблагоприятным условиям. Из факторов, способствующих возникновению биогенных стимуляторов в целом животном организме, можно выделить облучение рентгеновскими лучами, интенсивную работу мышц, травматические повреждения и влияние токсических доз некоторых веществ. В целом растительном организме образование биостимуляторов также возможно при облучении их рентгеновскими лучами и недостаток влаги и света.

Установлено, что при биостимуляции происходят глубокие биохимические изменения. Процессы образования и накопления биогенных стимуляторов в тканях в результате понижения температуры изучены А.В.

Благовещенским. Автор считает, что при этом нарушаются окислительные и гидролитические процессы, происходит накопление сложной смеси аминокислот и продуктов их дезаминирования. Благодаря окислительному дезаминированию в процессе консервирования тканей из аспарагиновой кислоты образуются яблочная, фумаровая и янтарная кислоты; из фенилаланина – коричная; из тирозина – параоксикумаровая и ряд других кислот. Наряду с этим наблюдается уменьшение величины рН вследствие увеличения кислых продуктов; повышение окисляемости и йодопоглонительной способности, что связано с накоплением непредельных соединений; увеличение аминного азота, особенно у глутаминовой и аспарагиновой кислот. Указанные вещества в случае восстановления нормальных условий для жизнедеятельности клеток или при введении их в другой организм могут соединяться с инертными белками и способствовать их активации. Возможно, что дикарбоновые кислоты, входящие в состав биогенных стимуляторов, соединяясь своими карбоксильными группами со свободными аминными группами белковой молекулы, вызывают в последней деформацию в силовых полях, связанную с образованием новых энергетических уровней. Тем самым повышается способность ферментов к трансформации энергии. Повышение качества ферментов, считает А.В. Благовещенский, как бы омолаживает весь организм.

В консервированных на холоде листьях алоэ Сысоевым А.Ф. также обнаружены разнообразные органические кислоты: лимонная, яблочная, янтарная, рибонуклеиновая, аргинин. Эти кислоты и их натриевые и калиевые соли в определенных концентрациях оказывают стимулирующее действие на рост дрожжевых клеток, повышают дегидразную активность гранулирующих тканей и регенерирующей печени. По данным И.И. Чикало накопление карбоновых кислот в условиях биостимулирования обнаружено у проростков хлопчатника, гороха и пшеницы, ячменя, в листьях сахарной свеклы. Карбоновые кислоты входят во все тканевые препараты как растительного, так и животного происхождения.

Качественный и количественный состав биогенных стимуляторов непостоянен и частично зависит от свойств самой ткани. Тканевые препараты по В.П. Филатову различного происхождения содержат сложный комплекс биологически активных веществ. Например, препараты плаценты содержат богатый и разнообразный состав минеральных и органических веществ,

ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ. ПРЕПАРАТЫ БИОГЕННЫХ...

большое количество высших жирных кислот (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая), витамины группы В, аминокислоты, кетостероиды, ацетилхолин. Таким образом, имеющиеся к настоящему времени сведения о химическом строении биостимуляторов показывают, что различные по своему происхождению вещества могут являться общими компонентами для всех препаратов этой группы – органические кислоты, полисахариды. Однако, вместе с тем есть и сугубо индивидуальные вещества. Так, летучие амины присущи торфу и пелоидодистилляту, в отличие от препаратов алоэ, а стероидные гормоны находятся лишь в препаратах плаценты. Обобщение результатов целого ряда работ, посвященных выяснению химического состава, дает возможность сделать некоторые выводы. Биогенные стимуляторы не являются одним каким-либо специфическим веществом, образующимся при биостимулировании тканей. По мнению ряда исследователей одна из основных ролей в биологической активности консервированных тканей принадлежит органическим карбоновым кислотам, представленным в виде смеси кислот в их естественном соотношении. Соотношение органических кислот может быть различными, в зависимости от специфики обмена веществ в той или иной ткани. В период стимулирования тканей помимо карбоновых кислот накапливаются продукты промежуточного обмена; весьма вероятно, что их присутствие может усиливать биологическую активность карбоновых кислот и таким образом дополнять комплекс активных веществ. Считается, что лечебный эффект тканевой терапии можно отнести за счет специфического действия присутствующих в тканевых препаратах рибонуклеиновой, травматиновой аминокислот, а также азотсодержащих веществ, углеводов, липидов.

Тканевые препараты, повышая неспецифическую резистентность организма, в отличие от других препаратов подобного действия, не обладают кумулятивными и анафилактическими свойствами, не вызывают привыкания и усиливают антитоксическую функцию печени. Практическая безвредность тканевых препаратов подтверждается также отсутствием тератогенных, эмбриотоксических и канцерогенных проявлений. Основная особенность препаратов биогенных стимуляторов состоит в том, что они вызывают активацию различных защитных систем организма (главным образом ферментных систем), иммунобиологической реактивности, процессов возбуждения и торможения в ЦНС, а также нормализацию гормональных

функций. Благодаря индукции, репрессии, ингибиции, повышению энергетического уровня различных ферментов они оказывают воздействие на метаболизм организма, влияя на весь организм в целом, чем и объясняется широта диапазона их действия.

Ассортимент препаратов биогенных стимуляторов разнообразен, их производят из растительных и животных тканей, а также получают препараты минерального происхождения. В основе производства препаратов из растений лежит стремление получить весь комплекс биологически активных веществ, входящих в их состав, причем в наиболее естественном состоянии. Последний период времени характеризуется созданием больших мощностей поточного промышленного выпуска всей номенклатуры препаратов биогенных стимуляторов. Это стало возможным благодаря разработке научно-обоснованной промышленной технологии производства и использованию современного высокоэффективного оборудования.

На рис. 11.2 схематично приведена технология получения препаратов биогенных стимуляторов из свежих растений.

11.9. БИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Экстракт алоэ жидкий готовят из биостимулированных (по В.П. Филатову) листьев алоэ древовидного, выращиваемого в теплицах Закавказья или Средней Азии. Исходное растение должно быть старше 2-х летнего возраста. Срезают нижние листья, оставляя самые верхние – недоразвитые. Для биостимулирования листья помещают в темное место при температуре 4-8°C на 10-12 суток. Затем их моют, обсушивают, удаляют зубчики и пожелтевшие концы и измельчают на вальцах.

Полученную массу заливают трехкратным количеством очищенной воды и настаивают 2 часа при комнатной температуре. Затем смесь кипятят 2 минуты, фильтруют, охлаждают, измеряют количество (объем) и определяют его окисляемость (пробу фильтрата титруют 0,01 М раствором калия перманганата в присутствии кислоты серной). В соответствии с данными анализа фильтрат разбавляют водой так, чтобы его окисляемость равнялась 1500 мг кислорода на 1 л фильтрата. Затем добавляют натрия хлорид (7 г на 1 л фильтрата), снова кипятят 2 минуты и фильтруют.

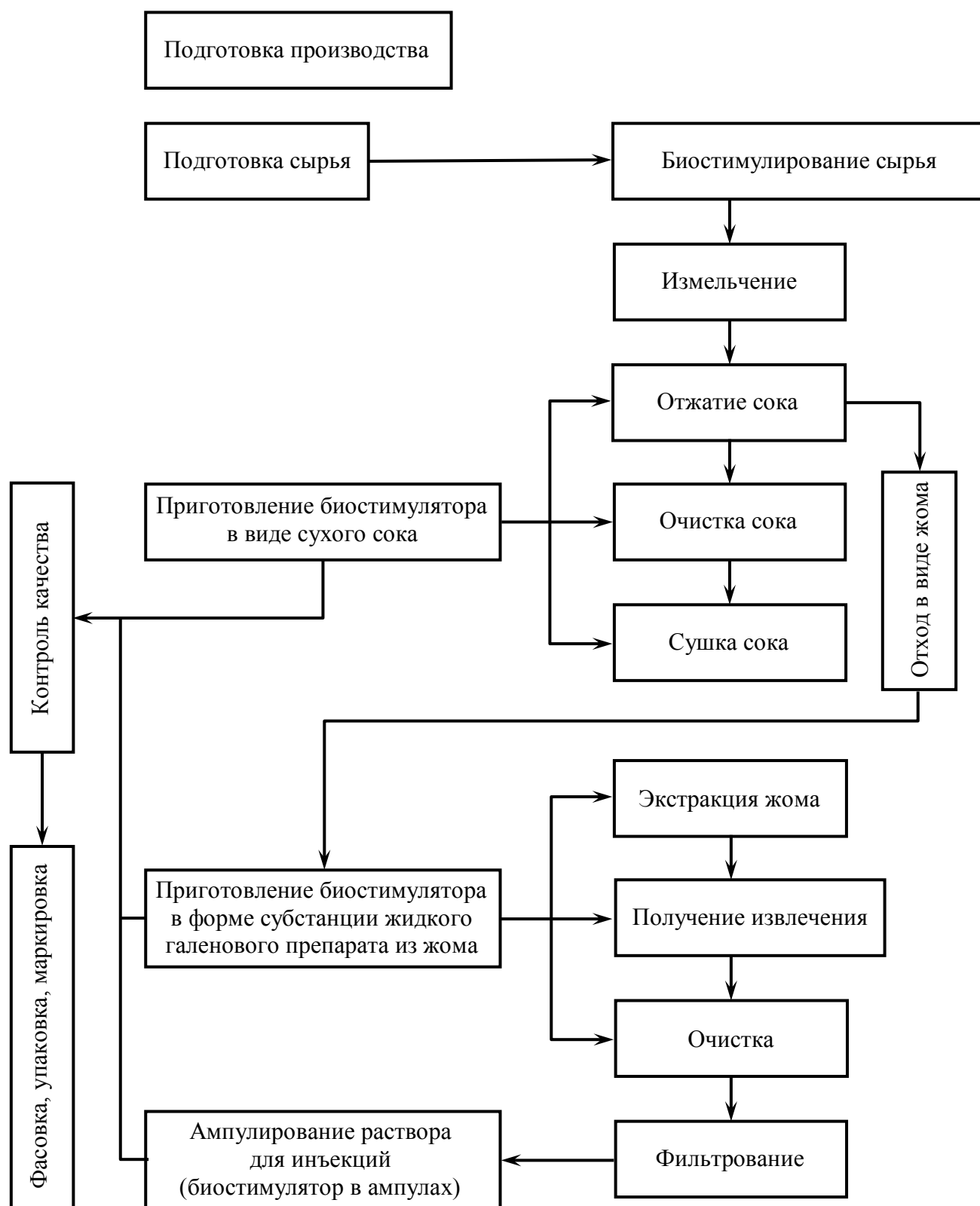


Рис. 11.2. Схема технологического процесса производства препаратов биостимуляторов из свежих растений

Водный экстракт алоэ жидкий – прозрачная жидкость от светло-желтого до красновато-желтого цвета. Применяется внутрь при язвенных болезнях желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхитах и других заболеваниях. Выпускают во флаконах по 100 мл.

Экстракт алоэ жидкий для инъекций. Технология идентична получению экстракта алоэ жидкого. Для приготовления препарата для инъекций, полученный прозрачный экстракт (со значением pH 5,0-6,8) разливают в ампулы по 1 мл, стерилизуют при температуре 120°C в течение 1 часа. Химический состав: дикарбоновые кислоты жирного ряда, дикарбоновые оксикислоты того же ряда, непредельные ароматические кислоты с большой молекулярной массой. Применяют препарат при прогрессирующей близорукости, конъюнктивитах, иритах, помутнении стекловидного тела, а также в качестве неспецифического средства при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях женской половой сферы, туберкулезе кожи и др. Выпускают в ампулах по 1 мл.

Таблетки алоэ покрытые оболочкой – желтого цвета, содержащие по 0,05 г измельченного консервированного листа алоэ древовидного. Применяют с целью неспецифической терапии в комплексном лечении прогрессирующей близорукости и при миотическом хореоретините.

Линимент алоэ. Состав: сока алоэ древовидного (консервированного из биостимулированных листьев) – 78 частей; масла касторового – 10,1 части; эмульгатора № 1 – 10,1 части; масла эвкалиптового – 0,1 часть; кислоты сорбиновой – 0,2 части; натрия карбоксиметилцеллюлозы – 1,5 части. Однородная густая масса белого или светло-кремового цвета с характерным запахом. Применяют наружно при ожогах, для лечения пораженной кожи при лучевой терапии. Выпускают во флаконах по 30-50 г.

Биосед – водный экстракт из биостимулированной (по В.П. Филатову) свежей травы очитка большого. Определенное количество лекарственного сырья измельчают, сок отжимают с помощью пресса. Отжатое от сока сырье (жом) экстрагируют водой 1:10 при температуре 95-98°C в течение 15 минут, повторяя операцию 4 раза. Сок и извлечения объединяют, отстаивают, фильтруют. Полученный препарат – прозрачная жидкость, светло-желтого цвета со слабым своеобразным запахом, pH 5,0-6,5. Разливают в ампулы по 1 мл, стерилизуют при температуре 120°C в течение 30 минут. Получают препарат и в виде сухого сока, тогда для сушки применяют распылительную

сушилку. Химический состав: около 17 веществ флаваноидной природы, фенолкарбоновые кислоты, кумарины.

Применяют как вспомогательное средство для стимуляции обменных и регенеративных процессов в офтальмологической, стоматологической, хирургической и терапевтической практике. Выпускают в ампулах по 1 мл.

Верона – комплексный препарат на основе экстрактов якорцев стелющихся, вишни зимней, мукуны жгучей и аргиреи. Препарат обладает биостимулирующим, иммуномодулирующим и адаптогенным действием.

Мелиоцин – водный экстракт из биостимулированных (по В.П. Филатову) свежих листьев донника лекарственного, биостимулирующее действие которого вдвое превышает экстракт алоэ и в четыре раза ФИБС.

11.10. БИОСТИМУЛЯТОРЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Стекловидное тело получают из биостимулированных (по В.П. Филатову) глаз крупного рогатого скота и свиней. Глазное яблоко отделяют от лишних тканей, промывают водопроводной водой, дезинфицируют путем 2-3 кратного погружения в 5% раствор карболовой кислоты на 5 минут и доставляют в бокс, где тщательно обливают стерильным физиологическим раствором. Затем скальпелем делают широкий надрез границы наружной оболочки и выдавливают хрусталик. Стекловидное тело извлекают с помощью вакуум-пистолета и сразу же замораживают.

Замороженное в холодильнике стекловидное тело взвешивают, обезжиривают и помещают в реактор для термообработки. С целью предотвращения пожелтения стекловидного тела в процессе термической обработки в реактор добавляют уголь активированный. Процесс термообработки заключается в нагревании стекловидного тела до температуры $+115\pm 5^{\circ}\text{C}$, и выдерживании в таком режиме в течение 1 – 1,5 часов. Температуру поддерживают автоматически при помощи программного датчика и регулятора. После окончания процесса термообработки в рубашку реактора подается холодная вода для охлаждения содержимого реактора до температуры $85\pm 5^{\circ}\text{C}$. Затем извлечение освещают в отстойнике и стерилизуют стекловидное тело с помощью стерилизующей фильтрации. Выход стекловидного тела после стерильной фильтрации составляет 80,75%. Готовый продукт – это стерильная, бесцветная, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость, которую разливают

ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ. ПРЕПАРАТЫ БИОГЕННЫХ...

в ампулы по 2 мл и стерилизуют при температуре 120°C в течение 30 минут в паровом стерилизаторе. Затем выдерживают в термостате в течение 8 дней при температуре 37°C.

В состав препарата входит гиалуроновая кислота и мукополисахарид, которые обуславливают тургор глаза и его способность удерживать большое количество воды, участвуют в обмене ионов и играют важную роль в процессах регенерации тканей. Применяют для размягчения и рассасывания рубцовой ткани после операций и при ожогах.

Актовегин – экстракт крови телят. 1 мл препарата содержит 40 мг сухого вещества. Применяется для ускорения заживления трофических язв, ожогов, лучевых поражений кожи, для улучшения метаболических процессов при нарушении мозгового и периферического кровообращения. При поражении роговицы и конъюнктивы применяют 20% желе. Выпускают в ампулах по 2,5 и 10 мл 10% или 20% раствора.

Алфлутоп – раствор для инъекций в ампулах по 1 мл и гель для наружного применения в тубах по 30 г. Препараты содержат 1% экстракта морских организмов и применяются в качестве регенеративного, хондропротекторного и противовоспалительного средства при различных формах остеоартроза.

Амниоцен. Денатурированная амниотическая оболочка женской плаценты в изотоническом растворе натрия хлорида. Представляет собой суспензию белого с желтоватым оттенком цвета и характерным запахом. Препарат оказывает противовоспалительное, рассасывающее действие. Применяют в урологической практике для лечения больных хроническим простатитом и аденомой предстательной железы, а также в гинекологической практике. Выпускают во флаконах по 5 мл.

Вилозен. Это лиофилизированный диализат экстракта вилочковой железы крупного рогатого скота. Содержит соединения нуклеотидной и нуклеозидной природы, аминокислоты, олигопептиды, амины, неорганические соли. Представляет собой аморфный порошок от белого до светло-коричневого цвета с характерным запахом, растворим в воде. Применяют в качестве иммуномодулирующего и десенсибилизирующего средства для лечения аллергических заболеваний. Выпускают в виде порошка в ампулах по 0,02 г.

Инъекционные препараты «Випраксин», «Наяксин», «Випералгин» (ампулы по 1 мл), мази «Випросал» (по 30 и 50 г), «Випратокс» (по 45 г),

«Випробел» (по 15, 25 и 30 г) – препараты, содержащие яды змей. Наряду со специфическим действием, обусловленным составными частями яда, терапевтический эффект также связан с поступлением биогенных веществ, а также повышением иммунобиологических свойств организма.

Взвесь плаценты для инъекций. Взвесь получают из женской плаценты, ее отбирают в родильных домах от заведомо здоровых рожениц. После сбора плаценту замораживают в холодильных камерах и выдерживают при температуре 2-4°C в течение 5-7 суток для обогащения тканей плаценты биологически активными веществами. Консервированное сырье переносят в бокс, отделяют околоплодные ткани, ополаскивают водой очищенной, очищают от серозной оболочки и измельчают. Взвешенную массу заливают двумя объемами 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в стеклянных банках, которые закрывают ватными тампонами и завязывают пергаментной бумагой. Баллоны стерилизуют в паровом стерилизаторе при 119-121°C в течение часа и оставляют в холодильнике на сутки.

Содержимое баллонов пропускают через коллоидную мельницу до получения частиц размером не более 0,3 мм в боксе, предварительно облученном ультрафиолетовыми лучами. Раствор охлаждают в течение 2-3 часов и передают на ампулирование. Готовый продукт – это гомогенная взвесь красновато-коричневого цвета с характерным запахом, pH 5,8-6,9. Применяют как биогенный стимулятор при различных заболеваниях глаз. Выпускают в ампулах по 2 мл.

Гематоген. Препарат из дефибринированной крови убойных животных с добавлением молока, сгущенного с сахаром, крахмальной патоки, сахарного песка, ванилина. Он содержит 83% белка, 0,9% жиров, 0,5% углеводов и минеральные вещества. Применяют для стимулирования гемопоэза, иммунной системы организма и белковосинтетических процессов при анемиях различного генеза. Выпускают в виде плиток темно-коричневого цвета, сладкого вкуса, ароматного запаха по 50 г.

Глюнат. Это опалесцирующая жидкость коричневого цвета, pH 6–7, содержащая 273 или 235 мл плазмы или сыворотки крови человека, глюкозу, натрия гидрокарбонат и воду – до 1000 мл. Препарат применяют для улучшения обменных процессов, ускорения регенерации тканей, а также для стимулирования репаративных процессов при плохо поддающихся лечению болезнях кожи, слизистой оболочки ЖКТ. Выпускают в ампулах по 1 и 5 мл по 10 шт.

Инфламафертин представляет прозрачную жидкость светло-желтого цвета, полученную из плаценты крупного рогатого скота в первую половину беременности. Содержит нативные аминокислоты, пептиды и низкомолекулярные белки в изотоническом растворе натрия хлорида. Применяют в качестве иммуномодулирующего, противовоспалительного и рассасывающего средства для повышения устойчивости слизистых оболочек к действию неблагоприятных факторов, ускорения процессов эпителиализации и регенерации, уменьшения отека и спайкообразования. Выпускают в ампулах по 2 мл.

Липоцеребрин. Содержит фосфолипиды мозга крупного рогатого скота. Улучшает обменные процессы, нормализует функцию нервной и сердечно-сосудистой систем. Выпускается в таблетках по 0,15 г.

Плазмол получают из крови человека. Это бесцветная или со слабым желтоватым оттенком прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость со специфическим запахом. Применяют в качестве неспецифического, десенсибилизирующего и обезболивающего средства при невралгиях, невритах, радикулитах и других заболеваниях периферической нервной системы, сопровождающихся болевым синдромом, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме, артритах. Выпускают в ампулах по 1 мл.

Полибиолин. Препарат получают из донорской плацентарной сыворотки крови человека. Порошок белого цвета с легким желтым оттенком без запаха. Гигроскопичен. Легко растворим в воде, изотоническом растворе натрия хлорида и в 0,25-0,5% растворе новокаина. Применяют при аднекситах, параметритах, при послеоперационных спайках, при пояснично-крестцовом радикулите, плексите, невралгии. Выпускают во флаконах по 0,5 г порошка.

Румалон. Препарат содержит экстракт хрящей молодых животных и экстракт костного мозга. Применяют при заболеваниях суставов, сопровождающихся дегенеративными изменениями хрящевой ткани суставов (артрозы, спондилезы и др.). Выпускают в ампулах по 1 мл.

Спленин. Препарат получают из селезенки крупного рогатого скота. Это прозрачная бесцветная жидкость солоноватого вкуса с характерным запахом. Консервируют 10% этиловым спиртом, рН 4,0-5,0. Применяют для лечения и профилактики токсикозов ранних сроков беременности. Препарат нормализует изменения азотистого обмена, повышает обезвреживающую функцию печени и стимулирует выработку интерферона. Выпускают в ампулах по 1 мл.

Солкосерил. Препарат получают из крови крупного рогатого скота; он содержит 70% неорганических и органических соединений (амино-, кето- и оксикислоты, пурины, полипептиды). Применяют для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации тканей при трофических язвах голени, гангрене, пролежнях, ожогах, радиационных язвах, при пересадки кожи. Выпускают в ампулах по 2 мл, желе и мазь в тубах по 20 и 100 г. В виде специальной лекарственной формы (20% гель) применяют солкосерил при лечении заболеваний роговицы.

Тимактид. Это комплекс полипептидов из зубных желез телят и ягнят, порошок желтоватого цвета с характерным запахом и вкусом. Препарат применяют как иммуномодулирующее и стимулирующее кроветворение средство для лечения сепсиса, послеоперационных инфекций, радиационных поражений, артритов, парадонтоза, тонзиллита, инфекционных заболеваний кожи. Выпускают в виде таблеток.

Хонсурид получают из трахей (гиалиновых хрящей) крупного рогатого скота. Это белая или белая со слабым желтым оттенком пористая масса. Легко растворима в воде и в изотоническом растворе натрия хлорида. Действующим веществом хонсурида является хондроитинсерная кислота, которая относится к высокомолекулярным полисахаридам и наряду с гиалуроновой кислотой участвует в построении основного вещества соединительной ткани. Применяют наружно для ускорения репаративных процессов при длительно незаживающих, вяло гранулирующихся ранах. Выпускают в герметически укупоренных флаконах, содержащих по 0,05-0,1 г стерильного порошка.

Церебролецитин. Препарат, содержащий лецитино- и холинофосфатиды мозга крупного рогатого скота. Оказывает общеукрепляющее и тонизирующее действие. Выпускается в таблетках покрытых оболочкой по 0,05 г.

Цернилтон. Экстракт пыльцы определенных растений, изготовленный микробиологической ферментацией с добавлением кальция фосфата, кальция глюконата и других веществ. Препарат оказывает противовоспалительное действие, стимулирует обмен веществ. Предложен для применения при общей слабости у людей старческого возраста, при простатите, простовезикулите, неспецифическом уретрите. Выпускают в таблетках зеленого цвета со специфическим запахом по 0,4 г.

Экстракт плаценты для инъекций. Водный экстракт из консервированной на холоде женской плаценты. Стерильная, бесцветная,

прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость без осадка; рН 6,7-7,5. Стерилизуют при 120°C в течение часа. Применяют как биогенный стимулятор при глазных заболеваниях, маляриях, артритах, радикулитах, воспалительных заболеваниях женской половой сферы. Выпускают в ампулах по 1 мл.

Эрбисол представляет гидролизат эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Улучшает обменные и репаративные процессы, ускоряет восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей. Выпускается в ампулах по 1 и 2 мл.

Продукты пчеловодства. Более 50 лет назад академик Н. Цицин высказал мысль о том, что систематическое потребление перги (смеси цветочной пыльцы с медом) усиливает защитные силы организма, способствует излечению ряда заболеваний. Не менее важное значение имеет прополис, который давно применяется в народной медицине для профилактики и лечения различных заболеваний. Прочное место в арсенале лекарств, применяющихся для поднятия тонуса, повышения обмена веществ, улучшения кровообразования занимают препараты серии «Апилак».

Апилак. Это сухое вещество нативного пчелиного маточного молочка (секрета аллотрофических желез рабочих пчел). Апилак – лиофилизированная порошкообразная масса или пористые плитки кремовато-желтого цвета; применяется для приготовления следующих лекарственных форм:

- порошок апилака (Pulvis Apilaci) состоит из 7 частей апилака лиофилизированного и 93 частей молочного сахара;
- таблетки апилака (Tabulletteae Apilaci) содержат по 0,01 г апилака, которые применяют сублингвально;
- свечи апилака (Suppositoria «Apilacum») содержащие 0,005 или 0,01 г апилака лиофилизированного;
- 3% мазь апилака (Unguentum Apilaci); в тубах по 50 г;
- кремы с 0,6% апилака, применяемые при себорее кожи лица, кожном зуде.

В мире на основе апилака создано ряд препаратов: «Апифортиль», «Витадион», «Колгель-колиз с маточным молочком», «Мелькацин», «Антирид», «Апидермин», «Аписдерм», «Лондживекс», «Ройял Джелли», «Халеа Реал» и др.

Препараты с пчелиным маточным молочком применяют при гипотонии, нарушениях питания у реконвалесцентов, при невротических расстройствах,

нарушении лактации в послеродовом периоде, при себорее кожи лица и других поражениях кожи, атеросклерозе, авитаминозе, переутомлении, хронической усталости и т.д.

Прополис (пчелиный клей) – используется пчелами для покрытия стенок ульев, укрепления сот. Это плотная или липкая упруговязкая масса зеленовато-бурого или коричневого цвета с сероватым оттенком, специфического запаха, горьковато-жгучего вкуса. Почти не растворим в воде, растворим в спирте. В состав прополиса входит смесь смол, эфирных масел, воск, много различных флаваноидов (флавоны, флавононы, флавонолы, производные коричной кислоты, клейкие вещества) и др.

Применяют для лечения ран и ожогов (в виде мази), для полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта, горла и некоторых кожных и грибковых заболеваниях. Из прополиса для медицинского применения разрешены: аэрозольные препараты «Пропосол» и «Пропомизоль», мазь «Пропоцеум», настойка прополиса, таблетки «Прополин», глазные капли «Пропомикс» и др.

Аэрозольный препарат «Пропосол», содержащий прополис, глицерин, спирт этиловый 95% и пропеллент, применяется в качестве противовоспалительного, дезинфицирующего и болеутоляющего средства в стоматологической практике. Выпускают в аэрозольных баллонах с клапанным устройством и распылительной насадкой по 50 г в баллоне.

Мазь «Пропоцеум», содержащая экстракт прополиса (10%), применяется как дополнительное средство при лечении хронической экземы, нейродермитов, зудящих дерматозов, трофических, длительно не заживающих язв, ускоряет эпителизацию и устраняет зуд. Выпускают в тубах по 50 г.

Настойка прополиса – 10% раствор прополиса в 80% этиловом спирте. Это прозрачная жидкость красно-коричневого цвета с характерным запахом прополиса. Применяют местно в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства в стоматологической и дерматологической практике. Выпускают во флаконах-капельницах по 25 мл. Список Б.

Солупент – капли с прополисом и растительными настойками. Используются внутрь как тонизирующее средство.

Унгапивен. Мазь для наружного применения в тубах по 30 г, содержащая 0,6 мг/г пчелиного яда.

11.11. ПРЕПАРАТЫ ИЗ ИЛОВОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ (МИНЕРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ)

Пелоидин – водный экстракт лечебной грязи из Куяльницкого лимана, расположенного в Одесской области. Прозрачная бесцветная стерильная жидкость.

Технология приготовления. 280 кг лечебной грязи загружают в керамический бак, туда же помещают 720 л воды. На 1000 л смеси прибавляют 6,68 кг натрия хлорида, чтобы получить раствор изотоническим. Смесь настаивают при постоянном перемешивании 3 – 6 суток при комнатной температуре, пока отстоявшаяся над грязью жидкость будет иметь плотность 1,008-1,010. При этом содержание хлоридов должно быть 11,5-14,5 г/л, а сухой остаток 12 – 16 г/л. Затем жидкость сифонируют и дважды фильтруют с целью удаления механических включений (применяя глубинные фильтры) и микроорганизмов (через стерильные пластины или мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,3 мкм). Фильтрат нагревают в течение 1,5 часа при температуре 60-70°C и после охлаждения в асептических условиях разливают во флаконы по 500 мл. **Пелоидодистиллят** – выпускается в ампулах по 1 мл.

Препараты оказывают стимулирующее влияние на организм и способствуют регенерации тканей. Применяют наружно при лечении гнойных ран для их промывания и смачивания повязок, а также для лечения методом электрофореза хронических воспалительных заболеваний женских половых органов. Широко используются в офтальмологии, а также для лечения артритов, радикулитов, миалгий и т.п.

Бишофит – препарат, содержащий минеральный хлоридно-магниевонатриевый комплекс и ряд микроэлементов, добываемый при бурении скважин. Оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие и используется в качестве наружного средства при артрозах, артритах, радикулите, люмбаго и других воспалительных и дистрофических заболеваний опорно-двигательного и нервно-мышечного аппарата. Применяют в виде компрессов. Выпускается во флаконах по 50, 100, 200, 250, 450 и 500 мл.

Бишофит также выпускают в виде пасты под названием «Бишопин» и в виде пластыря.

Вулнузан – мазь, содержащая экстракт из маточников Поморийского соляного озера Болгарии – 12 г; касторового масла – 35 г; ланолина – 15 г; воды

– до 100 мл. Способствует очищению и ускорению заживления поверхностных гнойных ран, трещин и др. **Полиминерол** – стандартизированный раствор маточного щелока Поморийского соляного озера во флаконах по 100 мл.

Гумизоль – 0,01% раствор фракций гуминовых кислот хаапсалуской морской лечебной грязи в изотоническом растворе натрия хлорида. В препарате находятся биологически активные вещества олигодинамического характера и до 40% гуминовых кислот. Это прозрачная или слегка опалесцирующая со слегка заметной взвесью жидкость с желтоватым оттенком, без запаха, солоноватого вкуса, нейтральной реакции. Терапевтический эффект близок к лечению лечебной грязью. Применяется при хронических и подострых радикулитах, плекситах, невралгиях, ревматоидном артрите, артрозах, хронических заболеваниях среднего уха и придаточных пазухах носа, фарингитах, ринитах. Вводят внутримышечно или же путем электрофореза. Выпускают в ампулах по 2 и 10 мл.

Нафталанская нефть, единственное в мире месторождение которой находится в местечке Нафалан в Азербайджане. Из нее производят линимент, мазь и жидкость для наружного применения. **Линимент** представляет собой 10% эмульсию рафинированной нафталанской нефти на гидрофильной основе. Это густая сиропообразная жидкость слабокислой реакции, черного цвета с зеленоватой флюоресценцией, с характерным специфическим запахом. Препарат не смешивается с водой. **Мазь** содержит 70% нафталанской нефти и выпускается в тубах по 15 и 25 г. Жидкость для наружного применения содержит 98% нафтенных углеводородов и выпускается во флаконах по 15, 80 и 120 мл. Препараты нафталанской нефти применяют при ревматизме, заболеваниях суставов, мышц и кожи, они усиливают обменные процессы в организме, действуют на центральную нервную систему и эндокринные железы. Иногда для усиления терапевтического действия препараты комбинируют с салициловой кислотой, каротином, камфорой, серой и др.

Торфот – отгон торфа из определенных месторождений с определенными показателями (степень разложения 20-30%, влажность 40-60%, зольность 6-8%). Сырье замачивают в течение суток в равном объеме воды и затем осуществляют перегонку с водяным паром. Отгон собирают, добавляют рассчитанное количество хлорида натрия, фильтруют, разливают в ампулы и стерилизуют при температуре 120°C в течение 1 часа. Готовый препарат – прозрачная, бесцветная, стерильная жидкость с характерным запахом торфа.

Значение рН 6,0-8,8. Применяют примерно также, как ФиБС. Выпускают в ампулах по 1 мл.

ФиБС для инъекций (препарат назван по первым буквам фамилий авторов: В.П.Филатов, З.А.Бибер, В.В.Скородинская). Для получения препарата берут иловую грязь Куяльницкого лимана и перегоняют с водяным паром. Полученный отгон содержит много серы и водорода сульфида. К полученному отгону добавляют натрия хлорид (7,5 г на 1 л), отстаивают и фильтруют через тканевой фильтр. Затем проводят сепарацию на жидкостном сепараторе тарелочного типа, получая при этом прозрачный раствор. Сероводород удаляют при нагревании, а натрия хлорид – применением повторной перегонки. К полученному раствору (пелоид) добавляют коричную кислоту (0,3-0,4 г на 1 л) и кумарин (0,1 г на 1 л) и фильтруют. Стерилизуют при температуре 120°C в течение 1 часа.

ФиБС – это бесцветная жидкость с запахом кумарина, рН 4,6-5,4. Выпускают в ампулах по 1 мл. Применяют для лечения кератита, блефарита, помутнения стекловидного тела, а также артритов, радикулитов и других заболеваний. Аналог препарата – препарат «ФиБисол».

11.12. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

Химическая природа биогенных стимуляторов как растительного, так животного и минерального происхождения окончательно не изучена, поэтому при оценке качества этих препаратов химическими методами возникают определенные трудности. В настоящее время для стандартизации пользуются биологическими тестами. В основе методов определения биологической активности тканевых препаратов лежит способность биогенных стимуляторов активизировать обменные процессы в организме, повышать его жизнедеятельность. Этот принцип нашел свое выражение в таких тестах, как *ускорение бродильной активности дрожжей, интенсивность размножения их на твердой или жидкой среде, ускорение прорастания семян растений, изменение каталитической активности крови, фермента уреазы*. Определяют также *окисляемость препаратов* и рН растворов.

Дрожжевой нефелометрический тест заключается в следующем. В стеклянные пробирки наливают по 1 мл испытуемого препарата в

соответствующем разведении (в качестве контроля используют воду), добавляют 5 мл раствора Рингера и 2 мл суспензии культуры дрожжей с экстинцией по фотоколориметру равной 0,05. Опытные пробирки выдерживают в термостате при 27-28°C в течение 16-18 часов. После того, как в контрольных пробирках экстинция на ФЭКе достигает 0,100, рост дрожжей прекращается погружением пробирок в кипящую воду. По охлаждении производят замер величины экстинции опытных пробирок.

Определение бродильной энергии заключается в учете количества углекислого газа, выделяющегося при брожении. Учет производится весовым способом. Для этого используют 4 конические колбы емкостью 150-200 мл, снабженные вентилями Мейселя и затворами Бунзена. Вентиль устроен так, что выделяющийся газ при брожении должен пройти через слой кислоты серной, оставить там водяные пары и выйти наружу через затвор Бунзена. В бродильные колбы заливают по 30 мл 17% раствора сахара и 10 мл дрожжевой взвеси (10,0 г прессованных дрожжей в 100 мл дистиллированной воды). В две колбы приливают 10 мл препарата, в две другие – воду, закрывают пробками с затворами и взвешивают с точностью до 0,01 г. Колбы выдерживают при температуре 22-27°C 12 часов, после чего снова взвешивают, и по убыли в массе колб рассчитывают степень активации, выраженную в процентах по отношению к контролю.

Определение биологической активности препарата по усилению регенерации эпителия роговицы изолированного глаза лягушки.

В центре роговицы двух парных изолированных глаз лягушки при помощи круглого трепана с диаметром режущей коронки 1,5-2,0 мм счерчивают участок эпителия, затем острым скальпелем под контролем бинокулярной лупы в области этого участка удаляют эпителий роговицы до болдиновской капсулы. Получают дефекты круглой формы одинаковой величины. Вслед за этим один глаз помещают в испытуемый препарат, другой – в физиологический раствор при комнатной температуре на 8-16 часов. В течение этого времени происходит частичное закрытие дефекта наползающим эпителием. Затем глаза переносят в 0,005% раствор нейтрального красного на 45-60 минут (раствор красителя готовят на жидкости Рингера без добавления соды). Роговицы окрашенных глаз при помощи остроконечных ножниц вырезают по периметру (лимбу) и переносят на предметное стекло. Контур дефектов с помощью рисовального аппарата переносят на бумагу и измеряют

их площадь. Сравнивают дефекты опытного и контрольного глаза; отношение площади дефекта опытного глаза к контрольному выражает степень ускорения или замедления процессов эпителизации под влиянием испытуемого препарата.

Другим наиболее простым и чувствительным методом является тест на **фагоцитарную активность**. Для выполнения этого теста необходимо иметь цитратную кровь исследуемого животного и смыв 2-3 дневной культуры кишечной палочки с содержанием по оптическому стандарту 500000 микробных тел в 1 мл. Для определения фагоцитарного числа в пробирку наливают 0,2-0,5 мл цитратной крови, добавляют 0,2-0,5 мл свежего смыва кишечной палочки, пробирки встряхивают и помещают в термостат или водяную баню при температуре 38°C на 30 минут, после чего из смеси готовят мазки, которые окрашивают по Романовскому. В мазке просматривают под микроскопом 100 сегментированных нейтрофилов и подсчитывают количество фагоцитированных ими микробов, которые составляют фагоцитарное число.

Тканевой препарат считается активным, если на 5-6 день после введения отмечается увеличение количества эритроцитов на 15-25%, гемоглобина на 12-13%, повышение фагоцитарного числа в 1,5-2 раза.

Определение окисляемости. Методику определения окисляемости можно рассмотреть на экстракте алоэ жидком. 2 мл вытяжки разбавляют дистиллированной водой до 100 мл. 20 мл этого раствора переносят в колбу на 200 мл, содержащую 100 мл свежeproкипяченной дистиллированной воды, прибавляют 5 мл 25% раствора серной кислоты и 20 мл 0,1 М раствора калия перманганата и кипятят 10 минут, считая с момента закипания жидкости. К горячему раствору прибавляют 20 мл 0,01 М раствора щавелевой кислоты и жидкость титруют до изменения окраски 0,01 М раствором калия перманганата, после чего определяют окисляемость – количество миллиграммов кислорода в 1 л препарата. 1 мл 0,01 М раствора калия перманганата соответствует 0,008 мл кислорода. Окисляемость должна быть 300 мл кислорода.

Препараты биогенных стимуляторов имеют большое значение в медицинской практике. Сейчас во многих странах проводится значительная работа по выявлению действительно ценных в лечебном отношении средств растительного, животного и минерального происхождения. Расшифровка механизмов действия лекарственных средств, полученных на их основе, поможет решить многие вопросы, представляющие интерес для медицины.

Бібліографія к часті 1

1. *Бабак В. Г.* Коллоидная химия в технологии микрокапсулирования.— Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1991.—171 с.
2. *Бакеев М. И.* Основы теории гидратации и растворения солей / М. И. Бакеев.— Алма-Ата: Наука, 1990.— 192 с.
3. Биофармация: Учеб. для фармац. вузов и фак./ А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, И.А.Зупанец и др./ Под ред. А.И.Тихонова.— Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003.— 240 с.
4. *Букин А.А.* Тара и её производство: учебное пособие / А.А. Букин, С.Н. Хабаров, П.С. Беляев, В.Г. Однолько.— Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2008.— Ч. 2.— 80 с.
5. *Вейс А.* Макромолекулярная химия желатины.— М.: Пищ. пром-сть.— 1971.— 478 с.
6. *Гельфман М.И.* Коллоидная химия / Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П.— С.Пб. и др.: Лань, 2003.— 332 с.
7. *Гончарук Т.* «Фальсификаты» и «субстандарты» — две стороны одной монеты // Провизор.— 2010.— № 7.— С. 3.
8. ГОСТ 12302—83. Межгосударственный стандарт. Пакеты из полимерных и комбинированных материалов. Общие технические условия.— М.: ИПК Изд-во стандартов. Утвержден и введен в действие Постановлением Гос. Комитета СССР по стандартам от 19.01.83 № 234., 1983.
9. Государственная фармакопея РФ.— XII-е изд.— М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения.— Ч. 1.— 2008.— 696 с; Ч. 2.— 2010.— 600 с.
10. Государственная фармакопея СССР.— XI-е изд.— М.: Медицина; Вып. 1.— 1987.— 336 с.; Вып. 2.— 1989.— 400 с.
11. *Давигора И. В.* Исследования в области технологии производства желатиновых капсул// Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.— Харьков, 1981.— 28 с.
12. Державна фармакопея України.— 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр».— Х.: РІРЕГ, 2001.— 556 с.; Доп. 1.— 2004.— 494 с.; Доп. 2.— 2008.— 620 с.; Доп. 3.— 2009.— 280 с.; Доп. 4.— 2011.— 540 с.
13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева.— Х.: Золоті сторінки, 2010.— 600 с.
14. ДСТУ 2887—94. Пакування та маркування. Терміни і визначення.
15. ДСТУ ISO 9000—2001. Системи управління якістю. Основні положення та словник.
16. ДСТУ ISO 9004—2001. Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшення діяльності.

17. *Ефремов Н.Ф.* Конструирование и дизайн тары и упаковки: учебник для вузов / Н.Ф. Ефремов, Т.В. Лемешко, А.В. Чуркин; Моск. гос. ун-т печати.— М.: МГУП, 2004.— 424 с.
18. *Ефремов Н.Ф.* Тара и ее производство: учебн. пособие.— 2-е изд., доп.— М.: МГУП, 2001.— 312 с.
19. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промышленности: Учебное пособие для студентов вузов/ Чуешов В.И., Сичкарь А.А., Гладух Е.В. и др.— Винница: Нова Книга, 2010.— 272 с.
20. Класифікатор лікарських форм //Вісник фармакології та фармації.— № 5—8.— 2002.
21. *Комаров Ф.И., Рапопорт С.И.* Хронобиология и хрономедицина.— М.: Триада-Х, 2000.— 488 с.
22. *Левашова И.Г.* Надлежащие практики в фармации: учебник / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпужников.— К.: МОРИОН, 2006.— 256 с.
23. *Литвененко В.И.* Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья. Дис. в форме науч. докл. ... д-ра хим. наук.— Х.: 1990.— 79 с.
24. Медицинское и фармацевтическое товароведение: практикум / под ред. В. Г. Демьяненко.— Ч. 2. — Х., 2009.— 310 с.
25. *Минина С.А., Каухова И.Е.* Химия и технология фитопрепаратов: учебн. пособие.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 560 с.
26. *Михайлов И.В.* Современные препараты из лекарственных растений: справ / И.В. Михайлов.— М.: АСТ, 2003.— 319 с.
27. *Мнушко З.И., Бондарева Л.В., Пестун И.В. и др.* Фальсифицированные лекарственные средства: классификация, причины распространения, меры борьбы // Провизор.— 2008.— № 17.— С. 6—8.
28. *Молчанов Г.И.* Интенсивная обработка лекарственного сырья.— М.: Медицина, 1981.— 208 с.
29. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой.— К.: МОРИОН, 1999.— 896 с.
30. Настанова 42-01:2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація.—К.: МОЗ України, 2003.
31. Настанова 42-3.5:2004. Лікарські засоби. Валідація процесів.—К.: МОЗ України, 2004.
32. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів.— К.: МОЗ України, 2004.— 27 с.
33. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини.— К.: МОЗ України, 2004.— 11 с.
34. Настанова 42-7.1:2005. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності.— К.: МОРИОН, 2005.— 20 с.

35. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка.—К.: МОЗ України, 2011.
36. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.—К.: МОЗ України, 2011.
37. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці.—К.: МОЗ України, 2011.
38. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості.—К.: МОЗ України, 2011.
39. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання.—К.: МОЗ України, 2011.
40. Нормативная документация в производстве готовых лекарственных средств: учебн. пособие / Е.В.Гладух, В.И.Чуешов, О.А.Ляпунова и др.— Х.: Изд. НФаУ, 2009.— 139 с.
41. Носов А. Лекарственные растения / А. Носов — М.: ЭКСМО-ПРЕСС.— 2001.— 350 с.
42. Оболенцева Г.В., Чайка И.В., Васильченко Е.А. Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты // Технология и стандартизация лекарств.— Х., 1996.— С. 286—316.
43. Оборудование для переработки сыпучих материалов: учебн. пособие / В.Я. Борщев, Ю.И. Гусев, М.А. Промтов, А.С. Тимонин.— М.: Изд-во «Машиностроение-1», 2006.— 208 с.
44. Основы проектирования производств в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности: учеб. для студ. вузов / В.И.Чуешов, Л.А.Мандрыка, А.А.Сичкарь и др.— Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2004.— 460 с.
45. Полимеры медицинского назначения /Под ред. Сэноо Манабу.— М.: Медицина, 1991.— 248 с.
46. Пономарёв В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья.— М.: Медицина, 1976.
47. Прилепская А. Краткий обзор рынка оборудования для упаковки типа «саше» // PakkoGraff.— 2005.— № 4.
48. Про лікарські засоби: Закон України // Фармакологічний вісник.—1996.— № 3.— С. 2—9.
49. Промышленная технология лекарств: учебник.— В 2-х т.: Том 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; под ред. В.И. Чуешова.— Х.:Основа; Изд-во УкрФА, 1999.—704 с.
50. Промышленная технология лекарств: учебник.— В 2-х т. / В.И.Чуешов, Н.Е.Чернов, Л.Н. Хохолова и др.; под ред. В.И. Чуешова.— Х.: МТК-Книга; Изд. НФАУ, 2002.— 1276 с.
51. Проспекты фирмы “L. B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH” (Германия).
52. Сидоров Ю.І. Екстракція рослинної сировини: навч. посібник / Ю.І. Сидоров, І.І. Губицька, Р.Т. Конечна, В.П. Новіков.— Львів: Вид-во Нац. ун-ту «Львівська політехніка», 2008.— 336 с.
53. Сидоров Ю.І., Чуєшов В.І., Новиков В.П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості.— Вінниця: НОВА КНИГА, 2009.— 816 с.
54. Солодовник В.Б. Микрокапсулирование.— М.: Химия, 1980.— 216 с.

55. Солодовниченко Н.М. и др. Лекарственное растительное сырьё: учебн. пособие.— Х.: «МТК-Книга», 2002.— 407 с.
56. Стандартизація фармацевтичної продукції.— К.: МОЗ України, 2012.— 728 с.
57. Сур С.В. Система борьбы с фальсифицированными лекарственными средствами// Провизор.— 2010.— № 13/14.
58. Теоретические основы фармацевтической технологии: учебн. пособ. для студ. / В.И. Чуешов, И.В. Сайко, О.А. Ляпунова и др.— 3-е изд.— Х.: Изд. НФаУ, 2007.— 176 с.
59. Технология и стандартизация лекарств: сборник научных трудов.— Х.: ООО «РИРЕГ», 1996.— 784 с.; Т. 2.— 2000.— 784 с.
60. Технология лекарственных форм: учебник.— В 2-х т.: Т. 2 / Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; под ред. Л.А. Ивановой.— М.: Медицина, 1991.— 544 с.
61. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац.ф-тів вищ. мед. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / В.І.Чуєшов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова та ін.; За ред. В.І.Чуєшова — Х.: Вид. НФаУ; Золоті сторінки, 2003.— 720 с.
62. Трыкова Т.А. Товароведение упаковочных материалов и тары.— М.: Дашков и Ко, 2008.— 146 с.
63. Ульянов В. Классификация оборудования для упаковки продуктов в термосвариваемые пакеты. Часть 1. Объемные пакеты // Пакет.— 2004.— № 2.
64. Ульянов В. Классификация оборудования для упаковки продуктов в термосвариваемые пакеты. Часть 2. Плоские пакеты // Пакет.— 2004.— № 3.
65. Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение.— 2009—2012.
66. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних.— 2-ге вид., переробл. і допов.— К.: «МОРІОН», 2010.— 1632 с.
67. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. І.М. Перцева — Вінниця: НОВА КНИГА, 2007.— 728 с.
68. Ханлон Дж. Ф., Келси Р. Дж., Форсинио Х. Е. Упаковка и тара: проектирование, технологии, применение / Дж. Ф. Ханлон, Р. Дж. Келси, Х. Е. Форсинио; пер. с англ. под общ науч. ред. В.Л. Жавнера.
69. Швец В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии (продолжение) / В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // Провизор.— 2008.— № 6.— С. 34—37.
70. Швец В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии / В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // Провизор.— 2008.— № 3.— С. 18—24.
71. All about hard gelatine capsules.— Basel: Firma “Capsugel”, 1994.— 47 p.
72. British Pharmacopeia.— V. 1. 2 — 2001 — 2639 p.
73. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, I.C. Boylan.— 2-nd — New-York, Basel: Marcek Dekker, Inc.— 2002.— Vol. 3.— 3032 p.
74. European Pharmacopeia.— 5 Edition.— Strasbourg: Council of Europe, 2005.— 2416 p.

75. European Pharmacopeia.— 7 Edition.— Strasbourg: Council of Europe, 2010.— 2416 p.
76. <http://www.ean.ru/technologies/rfid/articles/3245.html>
77. <http://www.fond-ai.ru/art1/art527.html>
78. <http://www.holograte.com/rus/pharmo.htm>
79. <http://www.pharmvestnik.ru/text/2142.html>
80. <http://www.shark.ru/tech/rfid>
81. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology / D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh, Br. Mishra // *Sci Pharm.*— 2009.— Vol. 76.—P. 309—326
82. *Sastry S.V, Nyshadham J.R, Fix J.A.* Recent technological advances in oral drug delivery: a review // *Pharm Sci Technol Today.*— 2000.— No 3.— P. 138—145.
83. www.colorcon.com
84. www.drlz.kiev.ua
85. www.erweka.com
86. www.gea-ps.com
87. www.glatt.com
88. www.gs1.org
89. www.ima.it
90. www.mixers.com
91. www.oystar.huettlin.de
92. www.oystar.manesty.com
93. www.pharmainfo.net/reviews/medicated-chewing-gum-new-reformulation-technique
94. www.pharma-polymers.com/pharmapolymers/en
95. www.pharma-test.de

ГЛАВА 12. ПРЕПАРАТЫ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ

12.1. ОРГАНОПРЕПАРАТЫ. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ

В современных условиях большую часть органопрепаратов получают путем химического синтеза и методами генной инженерии. Но органы и ткани животного происхождения до настоящего времени являются важным источником сырья для производства простагландинов, гормонов, ферментов и других препаратов животного происхождения.

Сырье для производства органопрепаратов (ткани и железы) получают на бойнях от здоровых, нормально развитых животных. Свежие органы содержат значительное количество воды, балластных белков, липидов, минеральных веществ, продуктов клеточного обмена. Животное сырье чрезвычайно лабильно и быстро портится в связи с высокой неустойчивостью к действию микроорганизмов, ферментов, стимулирующих гидролитические процессы. Поэтому полученное после забоя животных сырье быстро перерабатывают или немедленно консервируют, в основном замораживанием при температуре 30-40 градусов ниже нуля в скороморозильных шкафах. В таком виде легко портящееся сырье можно транспортировать в специальных рефрижераторах и хранить при температуре 15-18 градусов ниже нуля и относительной влажности 90-95%.

Иногда для консервирования сырья применяют органические растворители, смешивающиеся с водой и в то же время не оказывающие разрушающего 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 и частичное обезжиривание. Этанол – хороший консервант для яичников и семенников, ацетон – для ткани гипофиза. Перспективным методом консервирования биоматериала, обеспечивающим сохранение биологически активных веществ, является сублимационная сушка – извлечение влаги из замороженного сырья в условиях глубокого вакуума.

Общую технологическую схему производства органопрепаратов можно проследить на рис. 12.1.

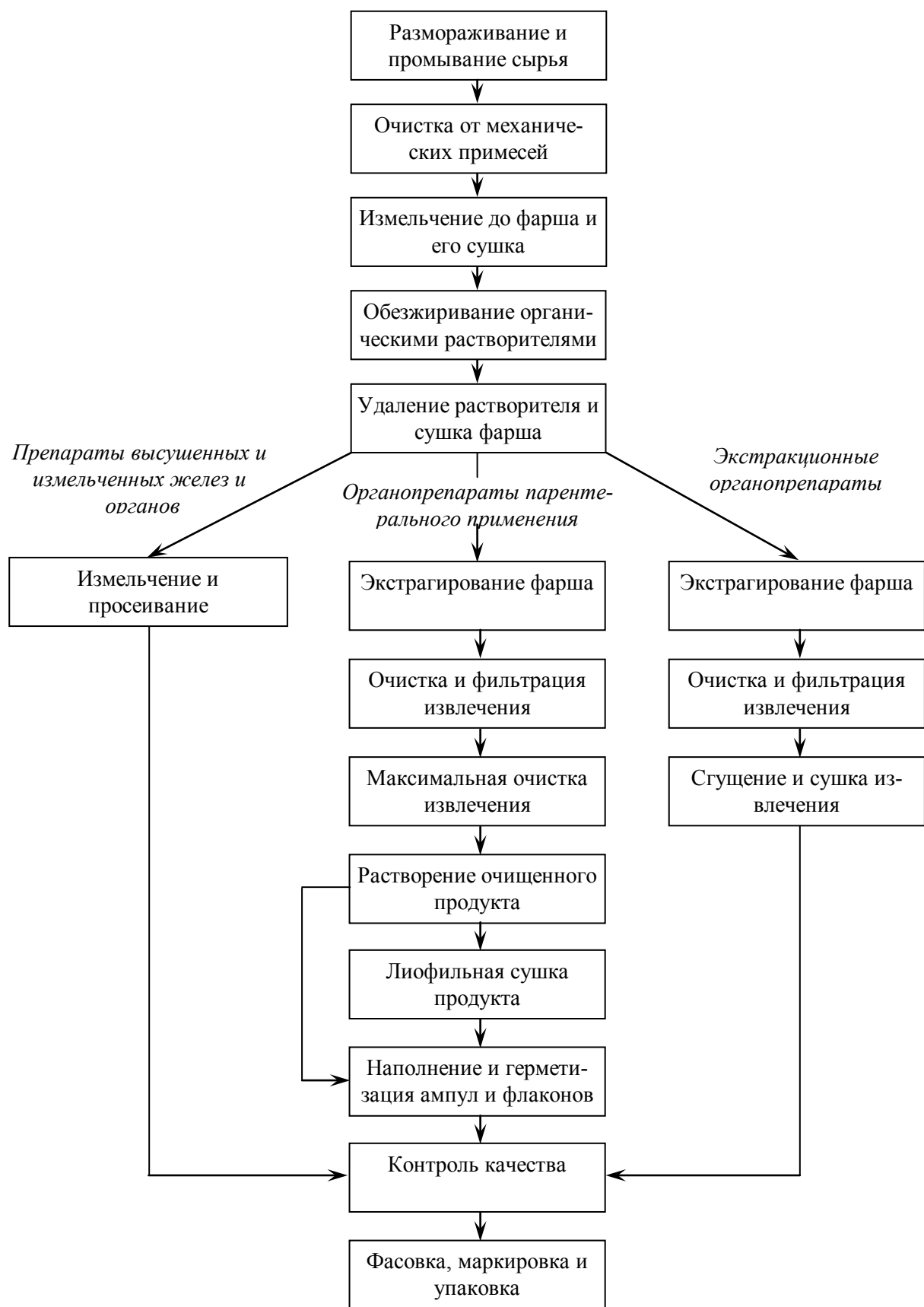


Рис. 12.1. Общая технологическая схема получения органопрепаратов

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

По технологическому признаку органопрепараты подразделяют на:

- препараты, представляющие собой высушенные, обезжиренные и измельченные железы;
- экстракционные органопрепараты;
- органопрепараты для парентерального введения.

Технология препаратов, представляющих собой высушенные, обезжиренные и измельченные железы. При получении препаратов этой группы (тиреоидин, аудиуретин и др.) сырье немедленно сушат в вакуум-сушилке при температуре не превышающей 50 °С тонким слоем, намазывая фарш на стеклянные или эмалированные противни. После бережного высушивания материал обезжиривают, экстрагируя в аппаратах типа «Сокслета» органическими растворителями с низкой температурой кипения, хорошо извлекающими жиры и не разрушающими биологически активные вещества. Остатки растворителя удаляют из сырья просушиванием в вакуум-сушилке или на воздухе в вытяжном шкафу. Сухой обезжиренный материал превращают в порошок в фарфоровых шаровых мельницах. Выпускают препараты в виде дозированного порошка или таблеток.

Для получения экстракционных органопрепаратов и получения вытяжки-сырца для производства максимально-очищенных органопрепаратов используется экстрагирование. Экстракцию проводят индивидуально подобранным экстрагентом, методом одно-, двух- или многократной мацерации в аппаратах, снабженных мешалками.

В качестве растворителей используют: водные растворы кислот, ацетон, этанол со строго определенными значениями рН, обеспечивающим максимально возможный выход БАВ. Продолжительность экстракции – от нескольких часов до нескольких суток. Экстракт отделяют процеживанием через плотные

фильтр-ткани (бельтинг) центрифугированием или прессованием. Очистку от жиров и балластных белков проводят длительным отстаиванием (до 7 суток) при охлаждении (температура составляет от 0 до (–8) °С) с последующим фильтрованием. При получении сухих препаратов извлечения сгущают в вакуум-выпарных аппаратах и высушивают в вакуум-сушильном шкафу. При получении экстрактивных препаратов и разработке схем производства этой группы препаратов особое внимание уделяют подбору оптимальных параметров процесса (значения рН среды, температурный режим, продолжительность цикла, правильный подбор оборудования).

При получении органопрепаратов в виде экстрактов вытяжку подвергают дальнейшему отстаиванию, фильтрованию и центрифугированию. При получении максимально-очищенных органопрепаратов вытяжка-сырец подлежит дальнейшей сложной очистке и разделению на индивидуальные компоненты. Методы очистки и выделения индивидуальных компонентов представлены в главе 9.

Технология органопрепаратов для парентерального введения. Органопрепараты для инъекций представляют собой стерильные, очищенные от балластных веществ экстракты из животного сырья (питуитрин, витогепат) и препараты, изготовленные на основе индивидуальных БАВ (гормонов, ферментов и др.). Процесс изготовления органопрепаратов для инъекций на первых стадиях протекает так же, как и изготовление экстракционных препаратов.

Особенностью технологии парентеральных органопрепаратов является глубокая, максимальная очистка экстрактов от балластных веществ. Для освобождения от жира водные экстракты обрабатывают органическими растворителями (бензин, эфир и др.). Иногда жиры из водного экстракта удаляют в виде застывшего на поверхности слоя после продолжительного отстаивания на холоде. Грубая очистка, позволяющая освободиться от основной массы балластных белков, достигается отстаиванием извлечений при охлаждении, высаливанием, термофракционированием, кислотнo-щелочной обработкой, фракционированием заменой растворителя. Освобождение извлечений от низкомолекулярных биологических примесей веществ, используемых при грубой очистке (соли, кислоты, щелочи, органические жидкости), осуществляется диализом или электродиализом и ультрафильтрацией. При выделении индивидуальных биологи-

чески активных веществ широко используют различные методы хроматографии: ионообменную, адсорбционную, гель-хроматографию (проникающую), аффинную (лигандную) и другие способы.

Максимально очищенные активные вещества растворяют в соответствующем растворителе и подвергают биологическому и химическому анализу. В связи с тем, что большинство гормонов термолабильны и не способны выдерживать тепловую стерилизацию, их производят в асептических условиях, стерилизуя фильтрованием через мембранные фильтры. Поскольку водные растворы ряда гормонов быстро инактивируются при хранении, их разливают в герметические флаконы и ампулы и подвергают лиофильной сушке. Затем ампулы запаивают, а флаконы герметично закрывают резиновыми пробками и колпачками с последующей металлической обкаткой, что позволяет проколом иглы шприца ввести во флакон растворитель и отобрать нужное количество раствора, не нарушая стерильности. Выпускают в виде стерильных растворов, концентратов или лиофилизированных порошков для парентерального применения.

12.2. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

Значительное место в современной фармакотерапии занимают препараты гормонов.

Гормоны (от греч. *Hormao* – приводить в движение, возбуждать) – биологически активные вещества разной химической природы, образующиеся специализированными клетками желез внутренней секреции, которые выделяются непосредственно в кровь и лимфу, регулирующие обмен веществ и физиологические функции организма. Сейчас известно около 60 биологически активных соединений, которые продуцируются эндокринными железами и имеют гормональную активность.

Гормональные препараты, выпускаемые фармацевтической промышленностью – это лекарственные средства, которые представляют собой природные гормоны или их синтетические аналоги.

По *технологическим признакам и по источникам получения* гормональные препараты классифицируют на следующие группы:

ПРЕПАРАТЫ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ

1. Препараты в виде экстрактов из эндокринных желез или из высушенной ткани эндокринных желез (тиреоидин);
2. Препараты природных гормонов, которые получены из крови и мочи животных и людей (гонадотропин);
3. Препараты синтетических гормонов, которые по своей химической структуре не отличаются от природных (преднизолон);
4. Синтетические препараты с гормоноподобными свойствами (производные стибена);
5. Комбинированные препараты (эстроген-гестагенные);
6. Препараты, полученные путем генной инженерии (препараты инсулина).

По **химической структуре** их подразделяют на несколько групп:

- Гормоны белковой природы: простые (инсулин, пролактин, гормон роста) и сложные (фолатропин, лютропин, тиротропин) белки.
- Гормоны пептидной природы: глюкагон, кальцитонин, соматостатин, вазопрессин, окситоцин.
- Гормоны – производные аминокислот: адреналин, норадреналин, окситоцин.
- Гормоны липоидной природы (стероидные гормоны): кортикостероиды, андрогены-эстрогены, простагландины.
- Парагормоны, тканевые гормоны: гастрин, секретин, гепарин.

Классификация гормонов **по месту образования** представлена в табл. 12.1.

Таблица 12.1.

Гормоны эндокринных желез

Эндокринные железы	Гормоны
	Гормоны центральных желез
Гипоталамус	1). Нейропептиды: либерины, статины. 2) Вазопрессин и окситоцин
Гипофиз	1) Гонадотропины: фоллитропин, лютропин, пролактин (лактотропин); 2) Соматотропин; 3) Тиреотропин; 4) Кортикотропин; 5) Меланотропин; 6) α и β -меланотропины; 7) Вазопрессин и окситоцин, поступающие из гипоталамуса.
Эпифиз	1) Мелатонин; 2) Аденогломерулотропин;
	Гормоны периферических желез
Щитовидная железа	1) Йодтиронин: тироксин; трийодтиранин; 2) Кальцитонин.

ПРЕПАРАТЫ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ

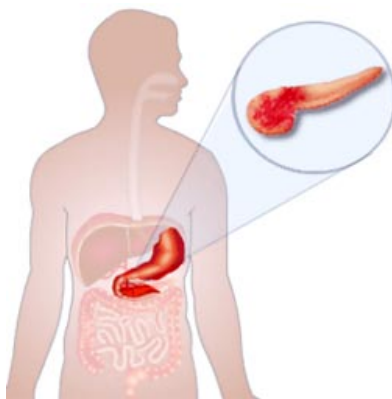
Паращитовидная железа	1) Паратирин; 2) Кальцитотин.
Поджелудочная железа (клетки островков)	1) Инсулин; 2) Глюкагон.
Надпочечники	1) Кортикостероиды: кортикостерон, кортизон, альдостерон, эстрогены. 2) Адреналин.
Половые железы а) семенники, б) яичники	1) Андрогены: тестостерон, 5- α -дигидротестостерон; 1) Эстрогены: эстрадиол, эстрон, эстриол 2) Гестагены (прогестерон) 3) Релаксин.
Плацента (временная эндокринная железа во время беременности)	1) Эстрогены; 2) Гестагены; 3) Тестостерон; 4) Тиреотропин; 5) Хорионический гонадотропин; 6) Плацентарный лактоген; 7) Релаксин.
Тимус	Тимозин.

По *характеру действия* гормоны разделяют на пусковые (тропные факторы, гормоны ЦНС) и исполнительные (гормоны периферических желез).

Всем гормонам независимо от химической структуры и места их биосинтеза и секреции присущи общие свойства: высокая биологическая активность, специфичность действия, дистантность действия, высокая избирательность действия.

12.3. ПРЕПАРАТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К препаратам поджелудочной железы относят: инсулин, суинсулин, протамин цинк-инсулин для инъекций, суспензия инсулина-протамина для инъекций, суспензия цинк-инсулина аморфного для инъекций, суспензия цинк-инсулина кристаллического для инъекций. Эти препараты необходимы для больных инсулинозависимым сахарным диабетом.



Инсулин (*Insulinum*, от лат. *Insula* - остров) – гормон поджелудочной железы, который вырабатывается бета-клетками островков Лангерганса. Инсулин является белком с молекулярной массой около 6000, имеющим 51 аминокислоту и две цепи: А, состоящую из 21 и В – из 30 аминокислот, соединенных дисульфидными мостиками. Основным сырьем для получения инсулина является поджелудочная железа рогатого скота и свиней.

Впервые в 1921 году, в Торонто канадские исследователи Ф.Г. Бентинг и Ч.Х. Бест выделили инсулин из поджелудочной железы собаки при обработке ее подкисленным этанолом. Первые кристаллы инсулина были получены в 1952 году, благодаря применению новейших методов очистки гормона (иммуноэлектрофорезу и жидкостной хроматографии высокого разряжения) от других гормональных веществ. В настоящее время существует несколько технологий выделения инсулина из поджелудочных желез рогатого скота и свиней. Ниже приведен наиболее перспективный способ, применяемый на фармацевтических предприятиях.

Получение инсулина складывается из следующих стадий:

1. Измельчение замороженных поджелудочных желез и экстракция кислым спиртовым раствором.
2. Осаждение балластных белков (рН 7,5) и освобождение от липидов.
3. Изоэлектрическое осаждение фракции инсулина (при рН 5,5) и осаждение спиртом, ацетоном, эфиром.
4. Очистка инсулина: осаждение солями, фракционирование методами хроматографии, гель-фильтрации и др.
5. Кристаллизация инсулина.
6. Переосаждение цинк-инсулина.

Свежие или замороженные поджелудочные железы измельчают на мясорубке-волчке и экстрагируют ремацерацией первый раз 80-85% этанолом в реакторе с мешалкой. Второй раз экстрагируют 57% этанолом, который подкислен ортофосфорной кислотой (хлористоводородной или серной) до значения рН 2,8-3. Экстракцию проводят 1,5 – 4 часа при постоянном перемешивании. Подкисленный спирт способствует инактивации фермента трипсина, находящегося в поджелудочной железе, благодаря чему удастся сохранить инсулин в неизменном состоянии. На некоторых предприятиях используют роторно-

пульсационный аппарат для экстракции, что в значительной мере определяет интенсивность экстрагирования инсулина (1,5 часа).

Полученные вытяжки объединяют, оставляют на холоду на 48 часов для освобождения от нежелательных белков, которые выпадают в виде осадка. Осадок отделяют центрифугированием и удаляют. Затем для выделения и очистки инсулина применяют ионообменную хроматографию (наиболее прогрессивный способ очистки). Осуществляют сорбцию инсулина из прозрачной жидкости на макропористом сульфокатионите КУ-33-30/100 при значении pH 3,0-3,3 в режиме псевдооживления. Липиды удаляют путем промывки катионита 65-67% этанолом, при этом балластные белки удаляют промыванием 0,3 М раствором ацетатного буфера (pH 5,3).

Десорбцию инсулина осуществляют быстро с помощью 0,01 - 0,05 М раствора аммонийного буфера (при pH 10) и немедленно подкисляют кислотой хлористоводородной до значения pH 4,5, добавляют ацетон. Выпавший осадок балластных веществ удаляют. Инсулин осаждают раствором цинка ацетата (при pH 6,2) – получают цинк-инсулин, который очищают кристаллизацией. Цинк-инсулин растворяют в воде, подкисленной кислотой лимонной до значения pH 2,8. Раствор отстаивают в течение 1 часа, выпавший осадок балластных белков удаляют фильтрованием через кизельгур. Фильтрат смешивают с ацетоном, добавляют цинк хлористый и фенол, охлаждают до температуры 0°C. Для медленной кристаллизации инсулина создают условия с последовательным постепенным изменением pH раствора. Раствор подщелачивают до значения pH 8,5; оставляют на 2-3 мин, затем создают значение pH 6,8, перемешивают 1 час; при значении pH 6,5 перемешивают 2 часа; при значении pH 6,2 и 6,0 перемешивают 2 часа и отстаивают 20 часов; при значении pH 5,8 перемешивают 2 часа и отстаивают 48-96 часов при температуре 5°C. Выпавшие кристаллы инсулина отделяют центрифугированием, промывают последовательно ледяной очищенной водой, ацетоном, эфиром. Досушивание проводят на воздухе или сушильном шкафу.

Многие фармацевтические предприятия и компании проводят широко-масштабные исследования по усовершенствованию технологии получения инсулина. Так, Датская компания «Ново индастри» производит человеческий инсулин методом генной инженерии, в основе которого лежит замена остатка ала-

нина, в цепи *B* на остаток треонина. Этого удалось достигнуть путем ферментативного замещения с последующей хроматографической очисткой продукта; в результате чего был получен однокомпонентный инсулин человека 99%-ной чистоты.

Исследования американской компании «Эли Лилли» привели к более высокому техническому уровню производства и процессов очистки инсулина. Начиная с 1980 года, все выпускаемые инсулины изготавливаются с применением ионообменной хроматографии на стадии дополнительной очистки.

Компания «Эли Лилли» – один из крупнейших центров по разработке технологии создания инсулина методами генной инженерии. В частности в непатогенных E-12 штаммах клеток *E. Coli* осуществлен биосинтез инсулина. Для этого на РНК проинсулина с помощью обратной транскриптазы синтезировали ее ДНК-копию. Молекула проинсулина сворачивается и после образования дисульфидных связей образует молекулу инсулина. Процедура строгой очистки, связанная с производством человеческого инсулина на основе рекомбинантной ДНК, включает в себя изoeлектрическое осаждение и кристаллизацию, гель-фильтрационную хроматографию, ионообменную хроматографию.

В настоящее время выпускается несколько разновидностей препаратов инсулина.

Инсулин для инъекций (*Insulinum pro injectionibus*) получают путем растворения кристаллического инсулина в воде, подкисленной кислотой хлороводородной до значения pH 3,0-3,5. К раствору добавляют солюбилизатор (1,6-1,8% глицерина) и в качестве консерванта – фенол (0,25-0,3%). Раствор стерилизуют фильтрованием через стерилизующие фильтры. В 1 мл содержится 40 или 80 ЕД.

Суинсулин (*Suisulinum*) – раствор кристаллического инсулина, получаемого из поджелудочной железы свиней, в ацетатном буфере. Раствор имеет значение pH 7,0-7,5; в качестве консерванта используется нипагин. В 1 мл содержится 40 или 80 ЕД. Форма выпуска по 5 или 10 мл во флаконах, закупоренных резиновыми пробками и алюминиевыми колпачками.

Применяют оба препарата главным образом для лечения сахарного диабета. Они оказывают относительно непродолжительное сахароснижающее действие.

Эффект обычно наступает через 15-20 мин после инъекции, общая продолжительность действия до 6 часов. Суинсулин реже вызывает аллергические реакции.

Выпускают ряд пролонгированных препаратов инсулина.

Суспензия инсулин-протамина для инъекций (*Suspensio insulini protamini pro injectionibus*). Готовят из кристаллического инсулина с добавлением протамина сульфата и натрия фосфата двузамещенного; консервируется метакрезолом, фенолом или нипагином с добавлением глицерина. Сахароснижающий эффект наступает через 2-4 часа после инъекции и продолжается 16-18 часов.

Суспензия цинк-инсулина аморфного для инъекций (*Suspensio zinc-insulini amorphi pro injectionibus*). Это стерильная суспензия инсулина с хлоридом цинка в буферном (ацетатном) растворе. Готовят из кристаллического инсулина, который находится в суспензии в виде аморфных частиц, нерастворимых в воде. Содержит в 1 мл 40 или 80 ЕД инсулина и соответственно 80 или 160 мкг цинка. Консервируется фенолом (0,25-0,3%), pH 7,1-7,5. Сахароснижающий эффект наступает через 1-1,5 часа, продолжается 10-12 часов.

Суспензия цинк-инсулина для инъекций (*Suspensio zinc-insulini pro injectionibus*). Стерильная суспензия цинк-инсулина аморфного и цинк-инсулина кристаллического в отношении 3:7 в ацетатном буфере. Содержит в 1 мл 40 ЕД инсулина и 80-100 мкг цинка; pH 7,1-7,5. Сахароснижающий эффект наступает через 2-4 часа, умеренно усиливается, достигает максимума через 8-10 часов и продолжается 20-24 часа. По характеру действия суспензия близка к зарубежному препарату «Insulinum lente».

Протамин цинк-инсулин для инъекций (*Protamin zinc-insulinum pro injectionibus*). Получают путем прибавления к раствору кристаллического инсулина раствора протамина сульфата цинка хлорида и фосфата натрия. Стерильная водная суспензия белого цвета, при встряхивании не должна содержать крупных частиц. При хранении расслаивается с образованием осадка и бесцветной жидкости. Консервируется фенолом (0,25-0,3%); pH 6,9-7,3. В 1 мл содержится 40 ЕД инсулина. Эффект наступает через 3-6 часов после введения и продолжается 24-36 часов.

Суспензия цинк-инсулина кристаллического для инъекций (*Suspensio zinc-insulini pro injectionibus*). Стерильная суспензия инсулина с хлоридом цинка в буферном (ацетатном) растворе. Инсулин находится в виде кристаллов, нерас-

творимых в воде. Содержит в 1 мл 40 ЕД инсулина и 80-100 мкг цинка; pH 7,1-7,5. Сахароснижающий эффект наступает через 6-8 часов, всего продолжается 30-36 часов. По характеру действия эта суспензия близка к зарубежному препарату «Insulinum ultralente».

В последнее время разработаны новые, очищенные от проинсулина и высокомолекулярных белков препараты инсулина. Они лучше переносятся, не вызывают аллергических реакций. К этой группе относятся: моноинсулин; суспензия инсулина-семилонг; суспензия инсулина-лонг и ультралонг. Моноинсулин-препарат короткого действия, содержит кристаллический свиной инсулин и применяется при тех же показаниях, что и суинсулин. Остальные препараты являются препаратами пролонгированного действия:

а) суспензия инсулина-семилонг соответствует по действию инсулину «Семиленте» или суспензии цинк-инсулина аморфного для инъекций; длительность действия 10-12 часов;

б) суспензия инсулина-лонг соответствует по действию инсулину «Ленте» или суспензии цинк-инсулина для инъекций; длительность действия 20-24 часа;

в) суспензия инсулина-ультралонг соответствует по действию инсулину «Ультраленте» или суспензии цинк-инсулина кристаллического для инъекций; длительность действия 30-36 часов. Применяют эти препараты так же, как соответствующие им пролонгированные препараты.

12.4. ПРЕПАРАТЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Препараты щитовидной железы представлены тиреодином и трийодтиромина гидрохлоридом.



Тиреоидин (Tyreooidinum). Гормональный препарат, получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота. Это порошок жел-

товато-серого цвета со слабым запахом характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях.

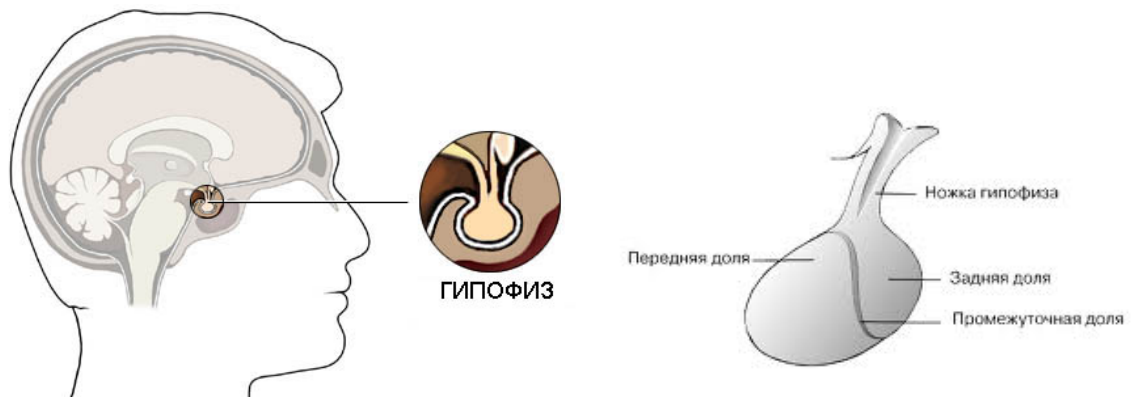
Щитовидные железы извлекают немедленно после убоя от нормально развитых и здоровых животных на бойнях или мясокомбинатах. Для производства препарата их замораживают при температуре $(-8-12)^{\circ}\text{C}$ и доставляют в морозильных камерах для переработки. Перед переработкой отобранные железы размораживают, быстро моют в воде, очищают от окружающих посторонних тканей: жира, соединительных тканей, мышц, крупных сосудов и т.д. Затем щитовидные железы измельчают в мясорубке-волчке, полученную кашу раскладывают на плоские эмалированные противни и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре, не превышающей 40°C . После бережного высушивания материал обезжиривают в аппарате типа «Сокслет» органическими растворителями с низкой температурой кипения, хорошо извлекающими жиры. Остатки органических растворителей удаляют из сырья просушиванием в вакуум-сушилках при температуре не выше 40°C . Сухую обезжиренную массу измельчают в фарфоровых шаровых мельницах. Препарат стандартизуют по содержанию органически связанного йода, которого должно быть 0,17 – 0,23%. При необходимости препарат разбавляют молочным сахаром. Выпускают препарат в виде порошка или таблеток, покрытых оболочкой по 0,05 и 0,1 г. Хранят по списку Б, в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Действие тиреоидина связано с наличием в нем двух гормонов: тироксина и трийодтиронина (в организме оба являются левовращающимися изомерами). Химический тироксин отличается от трийодтиронина наличием в молекуле одного дополнительного атома йода. Тиреоидин назначают внутрь при недостаточной функции щитовидной железы.

Трийодтиронина гидрохлорид. В настоящее время трийодтиронин получен синтетическим путем. Синтетический препарат, соответствующий по строению и действию естественному гормону щитовидной железы, выпускается в виде трийодтиронина гидрохлорида. Трийодтиронин в 3-5 раз более эффективен, чем тироксин, действует быстрее, так как он меньше связывается белками крови, транспортируется преимущественно в свободном виде и быстрее проникает через клеточные мембраны. Дозы применения индивидуализируют с учетом возраста больных, характера и течения заболевания. Взрослым назначают,

начиная с 5-25 мг в сутки. При необходимости дозу постепенно увеличивают до 40-60 мкг, а иногда до 100 мкг (0,1 мг) в сутки. Препарат назначают внутрь при недостаточной функции щитовидной железы. В более высоких дозах его применяют при избыточной тиреотропной функции гипофиза. Хранят (как и тиреодин) по списку Б.

12.5. ПРЕПАРАТЫ ГИПОФИЗА

Из *передней доли гипофиза* убойных животных крупного рогатого скота, овец и свиней получают для медицинского применения препараты: кортикотропин для инъекций, суспензию цинк-кортикотропина, тиротропин, лактин, адипозин.



Кортикотропин (Corticotropinum) – адренокортикотропный гормон (АКТГ) образуется в базальных клетках передней доли гипофиза. Это полипептидный гормон, состоящий из 39 аминокислот. Его активность определяется биологическим путем и выражается в единицах действия (ЕД). Кортикотропин является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Он вызывает усиление биосинтеза и выделения в ток крови кортикостероидных гормонов, главным образом глюкокортикоидов (кортизон, кортизол и др.) а также андрогенов. Одновременно уменьшается содержание в надпочечниках аскорбиновой кислоты, холестерина. Между выделением кортикотропина из передней доли гипофиза и концентрацией гормонов коры надпочечников в крови существует тесная связь.

Наиболее распространенный способ промышленного производства гормонов из гипофиза разработан во ВНИИ технологии кровезаменителей и гор-

мональных препаратов (г. Москва) заключается в комплексной переработке сырья, когда последовательно выделяют отдельные гормоны из передней доли гипофиза. Технология выделения адренокортикотропных гормонов постоянно совершенствуется особенно на стадиях экстракции, а также очистки от балластных белковых веществ.

Из свежемороженых передних долей гипофизов готовят фарш, который экстрагируют подкисленным ацетоном (1% раствор HCl в 90% ацетоне). Кислая водно-ацетоновая вытяжка центрифугируется. В фильтрате находятся АКТГ и лактогенный гормон, которые осаждаются ацетоном. Концентрация ацетона в смеси достигает 92%. Эта смесь отстаивается на холоду при температуре -2-5°C в течение 10-12 часов. Получают кислый ацетонированный осадок, который отделяют, промывают на нутч-фильтре охлажденным 98% ацетоном и высушивают на воздухе. Кислый ацетонированный порошок растворяют в воде подкисленной уксусной кислотой, и постепенно добавляют раствор аммиака до значения pH 5,0. В изоэлектрической точке осаждается лактогенный гормон. Осадок отделяют центрифугированием и используют для получения препарата лактина. После отделения лактогенного гормона к оставшемуся добавляют аммонийно-ацетатный буферный раствор (pH 5,0) и пропускают через колонку, заполненную катионитом КМ-сефадекс К-25. По завершению сорбции кортикотропина на ионообменной смоле проводят его десорбцию этанольным раствором аммонийно-ацетатного буфера. Из элюата АКТГ осаждают этанолом. Осадок отделяют центрифугированием, промывают этанолом, ацетоном и высушивают на воздухе. Получают суспензию АКТГ активностью 70-90 ЕД/мг. Стандартизуют АКТГ биологическим методом. Оставшийся жмых после получения АКТГ и лактина собирают и используют для получения соматотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов.

Согласно более новым технологическим разработкам очистка АКТГ - сырца осуществляется путем адсорбции АКТГ оксигеллюлозой из раствора в 0,1 М уксусной кислоте. АКТГ элюируют с оксиметилцеллюлозой 0,1 М серной кислотой и осаждают гормон из элюата ацетоном. На этой стадии очистки получают АКТГ с активностью 25 ЕД/мг.

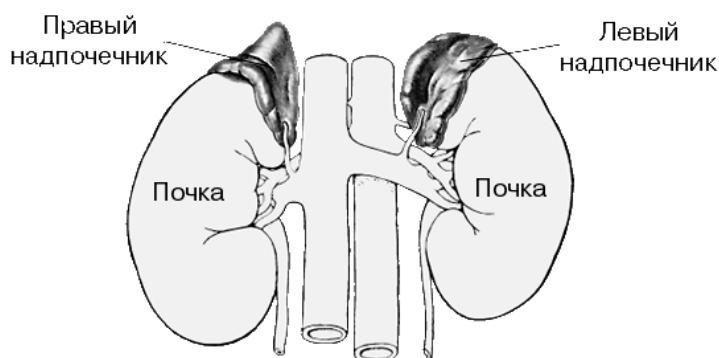
Предложена очистка путем зонального электрофореза на крахмале, благодаря чему получен препарат АКТГ с более высокой активностью (75 ЕД/мг).

При использовании хроматографической колонки со смолой УКС-50 получен препарат с еще большей активностью (100 ЕД/мг).

Из *задней доли гипофиза* убойных животных крупного рогатого скота и свиней получают для медицинского применения препараты: питуитрин для инъекций – представляющий собой экстракт задней доли гипофиза и содержащий окситоцин и вазопрессин, адиурексин и др.

12.6. ПРЕПАРАТЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Препараты надпочечников – это адреналина гидрохлорид, адреналина гидротартрат, кортин, кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, синаплан и др.



Надпочечники крупного рогатого скота служат сырьем для получения адреналина и кортикостероидов. После убоя крупного рогатого скота надпочечники извлекают немедленно в течение первого получаса, замораживают или консервируют потому, что адреналин, как производное пирокатехина, быстро окисляется в водном растворе. Разработана технология комплексной переработки надпочечников с целью выделения биологически активных веществ разного строения.

Надпочечные железы измельчают в мясорубке-волчке из нержавеющей стали или покрытой внутри эмалью. Фарш смешивают с сухим льдом и оставляют на 36 часов при температуре $(-2)^\circ\text{C}$. Этим достигается интенсификация процесса экстракции. Экстрагирование проводят подкисленным спиртом 3 раза. Вытяжки объединяют, спирт отгоняют под вакуумом. Водный остаток упаривают до 1/15 первоначального объема при температуре не выше 40°C . Кубовый остаток смешивают с тремя частями охлажденного ацетона и оставляют на 20

часов при температуре 0 – 5 °С. Выпавший осадок отделяют и выбрасывают. Из оставшейся жидкости отгоняют ацетон под вакуумом. Водную вытяжку второй раз отстаивают на холоду при 5 – 10 °С. Вытяжку отделяют от остатка, а остаток промывают 50% спиртом. Эти спиртовые смывы, а также смыв из куба после отгонки спирта (см. выше), объединяют и под вакуумом отгоняют спирт. Водный остаток фильтруют, фильтрат обрабатывают охлажденным ацетоном. Осадок отбрасывают, а водную часть концентрируют под вакуумом и соединяют с основной вытяжкой. Эту вытяжку охлаждают и 3-4 раза экстрагируют дихлорэтаном из расчета 3 л дихлорэтана на 10 л вытяжки. В дихлорэтан переходят кортикостероиды, а в водной фазе остается основная масса адреналина.

Дихлорэтановые извлечения с кортикостероидами взбалтывают с небольшим количеством воды, после чего смесь помещают на 10–12 ч в холодильную камеру при температуре (–10–15) °С. Отделившийся водный слой, содержащий некоторое количество адреналина, замерзает в виде корки, хорошо отделяемой от дихлорэтанового извлечения. Дихлорэтановое извлечение выпаривают под вакуумом до полного удаления дихлорэтана. Остаток растворяют в 70% спирте и оставляют при 0°С на 10 – 12 ч. Спиртовую жидкость фильтруют через бумагу и 3-4 раза обрабатывают петролейным эфиром. Из очищенного спиртового раствора под вакуумом удаляют спирт, а остаток (сиропообразная масса) растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида, консервированном 10% -ным этиловым спиртом. Этой же жидкостью разбавляют раствор из расчета получения 1 л из 25 кг надпочечников свиней и из 40 кг надпочечников крупного рогатого скота. После этого раствор доводят до рН 4,2–4,5 и последний раз выдерживают при температуре 2 – 5 °С. После стандартизации фильтруют через бактериальный фильтр и с соблюдением правил асептики заполняют ампулы.

Адреналин получают из водной вытяжки, отделенной от дихлорэтана после вымораживания, которую подщелачивают 25% раствором аммиака до значения рН 9,2. Выпадает адреналин-основание. Для полноты его осаждения жидкость отстаивают в течение суток при температуре 10 – 12 °С. Отстоянную жидкость фильтруют и собирают кристаллы адреналина, которые промывают крепким спиртом, а затем эфиром. Полученный адреналин-сырец, с целью дальнейшей

очистки, растворяют в воде, подкисленной хлороводородной кислотой. Осадок собирают на фильтре, промывают последовательно: водой, спиртом, эфиром.

Выпускают в виде адреналина гидрохлорида и адреналина гидротартрата.

Адреналина гидрохлорид (Adrenalini hydrochloridum). Белый или слегка розовый кристаллический порошок. Чистый и подсушенный адреналин растворяют в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 1:1000, консервируют хлорбутанолом и натрия бисульфитом; pH 3,0 – 3,5. В асептических условиях проводят стерильную фильтрацию. Заполняют обычно или в ампулы в токе инертного газа, или во флаконы темного стекла.

Адреналина гидротартрат (Adrenalini hydrotartras). Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Хорошо растворим в воде, в спирте. Водные растворы (pH 3,0 – 4,0) более стойкие, чем растворы адреналина гидрохлорида. Стерилизуют при 100 °C 15 минут.

По действию адреналина гидротартрат не отличается от адреналина гидрохлорида. Применяют как местное сосудосуживающее, при простой открытоугольной форме глаукомы.

Форма выпуска адреналина гидрохлорида: во флаконах по 10 мл 0,1% раствор для наружного применения и в ампулах по 1 мл 0,1% раствор для инъекций; адреналина гидротартрата: в ампулах по 1 мл 0,18% раствор для инъекций и во флаконах по 10 мл 0,18% раствор для наружного применения. Хранение: в прохладном, защищенном от света месте. Список Б.

Кора надпочечников человека вырабатывает большое количество стероидных гормонов, которые называются кортикостероидами. Они являются производными прегнана и по химическому строению могут быть разделены на 11-дезоксистероиды, 11-оксистероиды и 11, 17-оксистероиды.

Основными представителями первой подгруппы являются альдостерон и дезоксикортикостерона ацетат. Эти гормоны влияют на обмен электролитов и воды в организме.

К представителям второй подгруппы (природных) глюкокортикостероидов относятся кортизол (гидрокортизон) и кортизон, которые активно влияют на углеводный и белковый обмен. Они также способствуют накоплению гликогена в печени, повышают содержание сахара в крови, вызывают увеличение выделе-

ния азота с мочой. Глюкокортикостероиды оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие.

Для их получения корковую часть надпочечников измельчают и экстрагируют эфиром, далее гормоны переводят в спирт, а затем в изотонический раствор хлорида натрия.

Кортин (Cortinum) – водный раствор очищенного экстрагента коры надпочечников. Препарат обладает биологическими свойствами гормонов коры надпочечников (регулирование минерального, белкового и углеводного обмена). Выпускается в ампулах по 1 мл, активностью 10 ЕД в 1 мл. Применяется при лечении болезни Аддисона, общей адинамии.

Кортизона ацетат (Cortisoni acetat). Белый порошок, практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. Назначают внутрь или внутримышечно (в виде суспензии) при наличии показаний к применению глюкокортикостероидов. Внутрь обычно применяют в первые дни лечения по 0,1 – 0,2 г в сутки (в 3–4 приема), затем дозу постепенно уменьшают до минимальной, достаточной для поддержания терапевтического эффекта. Курсовая доза при ревматизме составляет 3 – 4 г. внутримышечно вводят по 0,025 – 0,05 г 1 раз в сутки или два раза с промежутком в 8 – 12 часов.

Гидрокортизон (Hydrocortisonum). По действию на организм близок к кортизону, но несколько более активен. Дозы при приеме внутрь и введении в мышцы составляют 2/3 дозы кортизона. В медицинской практике применяют: гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона сукцинат.

Гидрокортизон (свободный спирт) используется в основном для изготовления лекарственных форм: гидрокортизона ацетат (Hydrocortisoni acetat) – наружно применяют в виде 1% мази при аллергических болезнях кожи; микрокристаллическая суспензия гидрокортизона, которую вводят внутрисиновиально по 5 – 25 мг; суспензия гидрокортизона ацетата 2,5% для инъекций (Suspensio Hydrocortisoni acetati 2,5% pro injectionibus) в ампулах по 2 мл и готовят 0,5% глазную мазь (Unguentum hydrocortisoni acetatis 0,5%); мазь гидрокортизоновая 1% (Unguentum hydrocortisoni 1%); мазь «Кортикомицетин» (Unguentum «Corticomycetinum»). Мази применяют при воспалительных и аллергических заболеваниях кожи, в том числе осложненных микробной флорой, чувствительной к левомецетину.

Гидрокортизона гемисукцинат (Hydrocortisoni hemisuccinas). Выпускается для инъекций в виде натриевой соли в лиофилизированной форме. Препарат применяют при острой недостаточности надпочечников, при бронхоастматическом статусе, для лечения шока при инфаркте миокарда, для лечения тиреотоксического криза. Выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих по 0,025 г препарата или по 10 мл с 0,1 г препарата.

Преднизон (Prednison). Выпускается обычно в виде **преднизона ацетата** (Prednisoni acetatas). По характеру действия и показаниям к применению близок к кортизону, но в 3-5 раз более активен и меньше влияет на минеральный обмен. Выпускается в виде таблеток по 0,0011 и 0,0056 г.

Преднизолон (Prednisolonum). Это дигидрированный аналог гидрокортизона. По действию и активности близок к преднизону. Применяют при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите, бронхиальной астме, острой лимфатической и миелоидной лейкемии и других показаниях к применению глюкокортикостероидов. Таблетки выпускают с содержанием 0,001 и 0,005 г преднизолона.

Преднизолон гемисукцинат (Prednisolonhemisuccinas). Выпускается в лиофилизированном виде в ампулах по 0,025 г. Показания к применению такие же, как для преднизолона. Применяют внутривенно или внутримышечно. Содержимое ампулы растворяют в 5 мл воды для инъекций, предварительно подогретой до 35 – 37 °С.

Для местного применения при кожных заболеваниях выпускают **0,5% преднизолоновую мазь** (5 г мази в тубах с содержанием преднизолона 25 мг). Применяют при воспалительных и аллергических заболеваниях кожи немикробной этиологии. Способ применения и противопоказания такие же, как для мази гидрокортизоновой.

Метилпреднизолон (Methylprednisolonum). Это аналог преднизолона. По активности близок к преднизону и преднизолону, но не обладает минералокортикоидной активностью, что обеспечивает лучшую переносимость. Выпускается в таблетках по 0,004 г (4 мг), 0,016 г (16 мг), 0,032 г (32 мг) и 0,1 г (100 мг) и в растворимой форме (в виде натрия сукцината) – сухой порошок в ампулах по 0,002 и 0,04 г для взрослых и по 0,008 г для детей (с приложением ампулы с растворителем – водой для инъекций).

Дексаметазон (Dexamethasonum). Характерной особенностью химического строения дексаметазона является наличие в его молекуле атома фтора. По действию на организм близок к другим глюкокортикостероидам, но более активен, оказывает сильное противовоспалительное и антиаллергическое действие. По эффективности 0,5 мг дексаметазона соответствуют примерно 3,5 мг преднизолона или 17,5 мг кортизона, таким образом, он в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз активнее кортизона. Показания к применению в основном такие же, как и для других аналогичных препаратов: ревматоидный артрит, дерматозы, лимфогранулематоз, нефротический синдром. Суточная доза для взрослых равна 0,002 – 0,003 г. Форма выпуска: таблетки по 0,0005 г. Хранение: в сухом, защищенном от света месте. Список Б.

Для применения в офтальмологической практике выпускаются глазные капли: дексаметазона 0,1% глазная суспензия (во флаконах по 10 мл); офтан-дексаметазон, содержащий в 1 мл 1 мг (0,1%) дексаметазона 21-фосфата. Эти капли применяются при кератитах, иритах, а также для уменьшения воспалительных явлений после глазных операций, травме.

Глазные-ушные капли «Дексона» («Дехона») содержат 0,1% раствор дексаметазона натрия фосфата и 0,5% раствор неомицина сульфата. Выпускаются во флаконах-капельницах по 5 мл. Применяют при кератитах, блефаритах, воспалении среднего уха и др.

Синафлан (Synaflanium). Белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, практически не растворим в воде, растворим в спирте. Близок по строению к преднизолону, дексаметазону, но содержит в молекуле два атома фтора – в положении C₆ и C₉. Является действующим началом мази синафлана, аналогичной по действующему началу и лечебному эффекту мази «Синалар».

Мазь синафлана 0,025% (Unguentum Synaflani 0,025%). Мазь светло-желтого цвета. Применяют при местных воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек, экземе, ограниченном псориазе и др. Форма выпуска: в алюминиевых тубах по 10 мл или 15 г. Хранение: в сухом прохладном месте. Список Б.

За последние годы путем химического синтеза получены инсулин и некоторые белковые гормоны гипофиза (кортикотропин, соматотропин), препараты некоторых стероидных гормонов, производных аминокислот и пептидов (окситоцин,

ПРЕПАРАТЫ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ

вазопрессин). Но химический синтез полипептидных гормонов, состоящих из десятков аминокислотных остатков, многостадийен, трудоемок, нерентабелен. Также интенсивно развиваются физико-химическое и генетическое направление в биотехнологии, что позволило создать новые технологии веществ белковой природы. Методами генной инженерии получены штаммы-продуценты пептидных гормонов: инсулина, соматотропина, кальцитонина и др. Получение гормонов методом биосинтеза является экономически более эффективным, так как не требует использования высоких температур, катализаторов, давления и т.д.

ГЛАВА 13. ПРЕПАРАТЫ ФЕРМЕНТОВ

13.1. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

Ферменты или **энзимы** (от лат. *fermentum* – закваска) – специфические белковые катализаторы, присутствующие во всех живых клетках. Почти все биохимические реакции, протекающие в любом организме, катализируются соответствующими ферментами. Направляя и регулируя обмен веществ, ферменты играют важнейшую роль во всех процессах жизнедеятельности.

Ферменты входят в состав всех клеток и тканей живых организмов и регулируют течение процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма. Разнообразие этих процессов свидетельствует о существовании большого количества ферментов. В настоящее время известно около 2000 ферментов, примерно 100 из них получены в кристаллическом состоянии.

Как и все белки, энзимы являются высокомолекулярными соединениями с молекулярной массой от 10000 до 1000000. Они обладают несложной структурой, весьма чувствительны к изменениям pH среды и температуры. Оптимальная температура, при которой активность ферментов наиболее высока, находится обычно в пределах 40-50 °C. При более низких температурах скорость ферментативной реакции, как правило, снижается, а при температурах, близких к 0 °C, реакция практически полностью прекращается. При повышении температуры выше оптимальной скорость ферментативной реакции также снижается и, наконец, полностью прекращается. Снижение интенсивности действия ферментов при повышении температуры сверх оптимальной объясняется, главным образом, начинающимся разрушением (денатурацией) входящего в состав ферментов белка. Поскольку белки в сухом состоянии денатурируются значительно медленнее, чем белки оводнённые (в виде белкового геля или раствора), инаktivирование ферментов в сухом состоянии происходит гораздо медленнее, чем в присутствии влаги.

Важнейшим фактором, от которого зависит действие ферментов, является активная реакция среды – pH. Отдельные ферменты различаются по оптимальной для их действия величине pH. Так, например, пепсин, содержащийся в желудочном соке, наиболее активен в сильноокислой среде (pH 1-2); трипсин –

протеолитический фермент, выделяемый поджелудочной железой, имеет оптимум действия в слабощелочной среде (рН 8-9); оптимум действия папаина – протеолитического фермента растительного происхождения находится в слабокислой среде (рН 5-6).

Действие ферментов зависит также от присутствия специфических активаторов и неспецифических или специфических ингибиторов. Так, энтерокиназа, выделяемая поджелудочной железой, превращает неактивный трипсиноген в активный трипсин. Подобные неактивные ферменты, содержащиеся в клетках и в секретах различных желёз, называются *проферментами*. Многие энзимы активируются в присутствии соединений, содержащих сульфгидрильную группу (-SH). К ним принадлежат аминокислота цистеин и трипептид глутатион, содержащийся в каждой живой клетке. Особенно сильное активирующее действие глутатион оказывает на некоторые протеолитические и окислительные ферменты. Неспецифическое угнетение (ингибирование) ферментов происходит под действием различных веществ, дающих с белками нерастворимые осадки или блокирующих в них какие-либо группы (например, SH-группы). Существуют более специфические ингибиторы ферментов, угнетение которыми каталитических функций основано на специфическом связывании этих ингибиторов с определёнными химическими группировками в активном центре ферментов. Различают обратимое и необратимое ингибирование ферментов. В случае обратимого ингибирования (например, действие малоновой кислоты на сукцинатдегидрогеназу) активность ферментов восстанавливается при удалении ингибитора диализом или иным способом.

При необратимом ингибировании действие ингибитора, даже при очень низких его концентрациях, усиливается со временем и в конце концов наступает полное торможение активности ферментов. Ингибирование ферментов может быть конкурентным и неконкурентным. При конкурентном ингибировании ингибитор и субстрат конкурируют между собой, стремясь вытеснить один другого из фермент-субстратного комплекса.

Существуют вещества различной химической природы, способные тормозить протекание биохимических реакций, в которых фермент является катализатором. Торможение может быть как обратимым, так и необратимым. Ингибиторы соответственно делят на обратимые и необратимые. При воздействии обра-

тимых ингибиторов активность фермента можно восстановить путем удаления ингибитора, например, с использованием селективных мембран или диализа. При воздействии обратимых ингибиторов активность фермента не восстанавливается.

Когда ингибитор имеет по своей структуре сходство к биоспецифическому субстрату конкретного фермента, происходит его присоединение к активному участку катализатора. Ингибитор мешает присоединению субстрата, торможение прекращается. При неконкурентном ингибировании ингибитор присоединяется не там, где связывается субстрат, и от внесения избытка субстрата фермент не освобождается. В случае неконкурентного ингибирования фермент может одновременно связываться и с ингибитором, и с субстратом. Существуют ингибиторы и смешанного действия, что зависит от структурных особенностей ингибитора и фермента. Смешанный тип ингибирования может возникать, и в случае, когда ингибитор соединяется не с исходным фермент-субстратным комплексом, а с какими-нибудь промежуточными продуктами, образующимися в процессе реакции.

Ингибиторами ферментов являются соли тяжелых металлов – вещества, специфически влияющие на сульфгидрильные группировки ферментного белка (органические соединения ртути, мышьяка), специфичные белки растений, микроорганизмов и животных, полисахариды, антибиотики, танины и др.

В соответствии с современной классификацией все ферменты делят на шесть основных классов по типу катализируемой ими реакции: **оксидоредуктазы; трансферазы; гидролазы; лиазы; изомеразы; лигазы.**

Класс *оксидоредуктаз* включает ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции, и разделяется на 14 подклассов в зависимости от природы той группы в молекуле субстрата, которая подвергается окислению (спиртовая, альдегидная, кетонная и т.д.).

Класс *трансфераз*, объединяющий энзимы, катализирующие реакции переноса групп, подразделяется на 8 подклассов в зависимости от природы переносимых групп, которыми могут быть одноуглеродные или гликозильные остатки, азотистые или содержащие серу группы и т.д.

К *гидролазам* принадлежат ферменты, катализирующие гидролитическое расщепление различных соединений; разделяются на 9 подклассов в зависимо-

сти от типа гидролизуемой связи – сложноэфирной, пептидной, гликозидной и т.д. Этот класс ферментов является основным в номенклатуре фармацевтических препаратов.

Лиазы – ферменты, отщепляющие от субстрата ту или иную группу (негидролитическими путями) с образованием двойной связи или, наоборот, присоединяющие группы к двойным связям.

Изомеразы, катализирующие реакции изомеризации, разделяются на 5 подклассов в зависимости от типа катализируемой реакции.

Лигазами (или синтетазами) называются ферменты, которые катализируют соединение двух молекул, сопряжённое с расщеплением пирофосфатной связи в молекуле аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) или аналогичного трифосфата.

Все ферменты разделяются на две большие группы: однокомпонентные, состоящие исключительно из белка, и двухкомпонентные, состоящие из белка, называемого *апоферментом*, и небелковой части, называемой *простетической группой*. Апофермент двухкомпонентных ферментов называют также белковым носителем, а простетическую группу (кофермент) – активной группой. Установлено, что простетические группы многих ферментов представляют собой производные витаминов или нуклеотидов. Роль коферментов в общем механизме биокатализа настолько важна, что их следует рассматривать как отдельную группу БАВ с разными механизмами действия.

Поскольку очень трудно получить энзимы в гомогенном состоянии, а существующие препараты обладают, кроме основной, и сопутствующими энзиматическими активностями, сложилась практика классифицировать ферменты, выпускаемые промышленностью по основному, преобладающему компоненту: *амилитические; липолитические; целлюлозолитические; протеолитические и др.*

Наиболее развита промышленность по производству препаратов ферментов в США, Японии, Великобритании, Германии, Дании, Нидерландах и Франции. Ежегодный прирост объемов производства ферментов за последние 25 лет составлял от 5 до 15%.

Высокоочищенные ферментные препараты широко используются в медицине. В настоящее время более 50 ферментных препаратов применяется в ме-

дицине и их число с каждым годом увеличивается. Ферменты в медицине используются в следующих направлениях:

- для устранения ферментной недостаточности желез организма (заместительная терапия);
- для удаления из крови вредных метаболитов (искусственная почка, печень);
- для борьбы с тромбозом;
- для борьбы с накоплением эндотоксинов в процессе заживления ожогов и ран;
- в онкологической практике (для диагностических целей, клинических анализов);
- для получения антибиотиков с широким спектром действия.

Для промышленного производства ферментных препаратов представляют интерес те источники, которые доступны и содержат ферменты в достаточных количествах для получения высокой активности и выхода препарата. В основном ферменты получают из сырья животного и растительного происхождения, а также с помощью микроорганизмов. Ферменты животного происхождения выделяют из органов, в которых протекают интенсивные биохимические процессы.

Наиболее современные технологии получения ферментных препаратов основаны на использовании методов биотехнологии, то есть на использовании клеток микроорганизмов для производства ферментов, антибиотиков, витаминов, алкалоидов, аминокислот, органических кислот, полисахаридов и других.

13.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Из идентифицированных ферментов (около 2000) различными отраслями промышленности выпускается около 250 наименований. При этом 99% от общего объема производства приходится на препараты 18-ти ферментов. Основными из них являются:

- бактериальные и грибные протеиназы и амилазы;
- глюкоамилазы и декстроназы;

- молокосвертывающие ферментные препараты;
- глюкоза из амиразы и инвертазы;
- пентолитические, целлюлолитические и гемицеллюлолитические препараты;
- дрожжевые бактериальные и грибные бета-галактозидазы;
- липазы или липоксигиназы.

Наибольший удельный вес в производстве (до 60%) приходится на α -амилазы и протинозидазы, используемые в производстве синтетических моющих средств. Кроме того, ферментные препараты используются при производстве соков, вин, консервных продуктов, в пивоварении, спиртовой промышленности и др.

Большинство производственных лекарственных препаратов ферментов относятся к различным подклассам энзимов класса гидролаз. В связи с тем, что в состав ферментных препаратов помимо основного фермента входят ряд сопутствующих веществ белковой природы, товарные формы препаратов классифицируют по основному веществу.

Наименование препаратов включает: сокращенное название основного фермента – 1 часть названия препарата, 2 часть – видовое название продуцента. После названия препарата цифрой указывается способ культивирования: 2 – это жидкий неочищенный концентрат исходной культуры; 3 – это сухой препарат, полученный путем распыления в распылительной сушилке экстракта фермента с поверхностной культуры или культуральной жидкости, содержащей фермент; 10 – это сухие препараты, полученные осаждением ферментов органическими растворителями или методом высаливания; 15,18,20 – препараты, очищенные от балластных веществ и частично от сопутствующих ферментов наивысшей степени очистки. Для препаратов со степенью очистки выше 20 используют наименование в соответствии с международной номенклатурой и классификации фермента.

Далее следует индекс, обозначающий способ выращивания микроорганизма и степень очистки ферментов от сопутствующих веществ. При поверхностном способе культивирования за названием ставят – П, а при глубинном – Г. Тривиальные названия ферментов используются также для препаратов выделенных из растительных и животных источников (панкреотин, пепсин). **Едини-**

цы активности (ЕА). Любой ферментный препарат характеризуется определенной ферментативной активностью. Различают:

- стандартную единицу активности – это такое количество фермента, которое катализирует превращение одного микромоля данного субстрата за одну минуту при заданных условиях, обозначается буквой Е или U;
- удельную активность – это число единиц, отнесённое к одному миллиграмму белка в ферментном препарате;
- молекулярную активность – число молекул данного субстрата, превращаемых за одну минуту одной молекулой фермента при оптимальной концентрации субстратов;
- каталитическую активность, способность осуществлять реакцию со скоростью равной 1 молу в секунду в заданной системе измерения активности.

13.3. ПРОИЗВОДСТВО ФЕРМЕНТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Органы и ткани животного происхождения до настоящего времени являются важным источником сырья для производства ферментов. При этом используются отходы мясоперерабатывающей промышленности (поджелудочная железа, слизистые оболочки кишечника свиней, сычуги крупного рогатого скота, молочных телят, семенники половозрелых животных). Накоплен значительный опыт по их переработке, разработаны рациональные технологические схемы получения нескольких препаратов из одного сырьевого источника. Однако использование животного сырья сопряжено с рядом трудностей, обусловленных переработкой больших количеств тканевых материалов убойного скота для получения необходимого количества ферментов, создание специальных условий для его хранения.

13.3.1. Препараты ферментов слизистой оболочки желудка

Пепсин (Pepsinum) – препарат, содержащий протеолитический фермент. Сырьем для получения пепсина служит слизистая оболочка желудка свиней, где он образуется в виде профермента – пепсиногена. Пепсиноген активируется кислотой хлороводородной и аутокаталитически, т.е. с помощью образовавшихся молекул пепсина. При этом от пепсиногена (М.м. 40000) сначала отщепляется

остаточный полипептид, а затем ингибитор пепсина. Образуется активный пепсин (М.м 34000). Пепсин относится к карбопротеиназам, содержащих остатки дикарбоновых аминокислот в активном центре, с оптимумом значения pH 1,5-2,5.

При выделении протеолитического фермента основной задачей является получение его в активной форме. Поэтому экстракцию сочетают с автолизом.

Измельченные ткани заливают водой, подкисленной кислотой хлористоводородной до значения pH 1,9-2,3. Соотношение сырья и экстрагента 10:1. Настаивание проводят при температуре около 40°C, перемешивая на протяжении 8 часов и повторно в течение 24 часов. Лизаты сливают, отделяют от верхнего слоя жира, объединяют, процеживают. Ферментную массу выделяют высаливанием, для чего к лизату (значение pH 1,9-2,3) при непрерывном перемешивании добавляют 20-25% раствор натрия хлорида. Пепсин, выделившийся из раствора, всплывает на поверхность. Его отделяют, сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 35-40°C, измельчают в фарфоровой шаровой мельнице и просеивают. Стандартизуют препарат по протеолитической активности (переваривание белка куриного яйца): 10 г протертого белка в присутствии 0,1 г препарата в стандартных условиях должны полностью растворяться через 3-4 часа, образуя опалесцирующий раствор. После определения биологической активности препарат смешивают с сахарной пудрой. Он представляет собой слегка желтоватый порошок, сладкого вкуса со слабым своеобразным запахом. Хранят в хорошо укупоренных банках в прохладном (2-15°C), защищенном от света месте. Применяют при расстройствах пищеварения (гипо- и анацидный гастрит, диспепсия). Назначают внутрь в виде раствора в комбинации с ацидином (бетаина гидрохлорид).

Ацидин-пепсин (Acidin-pepsinum) выпускают в таблетках по 0,5 и 0,25 г, содержащих одну часть пепсина и 4 части бетаина гидрохлорида. При введении в желудок бетаина гидрохлорид легко гидролизуетсся с выделением свободной кислоты хлороводородной.

Абомин (Abominum) – препарат, содержащий сумму протеолитических ферментов, получают из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста. Он представляет собой аморфный порошок со специфическим запа-

хом, соленого вкуса (содержит примесь натрия хлорида). Выпускают в форме таблеток по 0,2 г, с содержанием в одной таблетке 50000 ЕД.

Сок желудочный натуральный (*Succus gastricus naturalis*) получают по методу, предложенному И.П. Павловым, через фистулу желудка при мнимом кормлении собак или других животных (лошадей). Препарат представляет собой бесцветную прозрачную жидкость кислого вкуса, консервированную кислотой салициловой (0,03-0,04%). Он содержит все ферменты желудочного сока, 0,45-0,51% свободной кислоты хлороводородной, значение рН 0,8-1,2. Выпускают во флаконах по 100 мл. Хранят в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 10°C. Применяют при недостаточной функции желез желудка.

13.3.2. Препараты ферментов поджелудочной железы

Панкреатин (*Pancreatinum*) – препарат содержит ферменты поджелудочной железы, главным образом трипсин и амилазу и в незначительном количестве липазу. Сырьем для получения панкреатина служит поджелудочная железа свиней или крупного рогатого скота.

В поджелудочной железе протеолитические ферменты образуются в виде проферментов: трипсиногена, химотрипсиногена. Активирование этих ферментов происходит гидролизом того фрагмента их полипептидной цепи, который маскирует активный центр протеиназ. При получении панкреатина активирование проферментов поджелудочной железы осуществляют в экстракте в щелочной среде, в присутствии ионов кальция и с затравкой (панкреатин).

Ткани поджелудочной железы убойных животных измельчают на волчках и заливают водой, подкисленной кислотой уксусной ледяной 5 мл на 1 л воды. Настаивание сырья проводят в реакторе с мешалкой в течение 4 часов при температуре 10 °С. Экстракт отделяют центрифугированием или процеживанием с последующим прессованием остатка. Для активирования проферментов в экстракте создают среду со значением рН 8,1; добавляют кальция хлорид, чтобы приготовить 0,05 М раствор, и затравку – панкреатин. Настаивают 24 часа при температуре 5 °С. Затем экстракт подкисляют до значения рН 6,0 и в изоэлектрической точке осаждают сопутствующие вещества. Осадок отделяют, обез-

жиривают ацетоном и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре не выше 40 °С. Измельчают в шаровой мельнице.

Стандартизируют панкреатин по протеолитической активности – способности переваривать белок казеин в слабощелочной среде. Панкреатин должен содержать в 1 г 25-33 ЕД. Препарат выпускают в порошке и в таблетках, покрытых оболочками, растворимыми в кишечнике. Хранят в хорошо укупореженных банках, в сухом, прохладном месте. Применяют при хронических панкреатитах с недостаточной функцией поджелудочной железы.

Из поджелудочной железы крупного рогатого скота получают также такие ферменты, как: дезоксирибонуклеазы (ДНКазы), рибонуклеазы (РНКазы), трипсин, химотрипсин, ингибитор нуклеаз – пантрипин и инсулин.

Технология получения этих препаратов разработана лабораторией органо-препаратов Всесоюзного научно-исследовательского института мясной промышленности.

Принцип производства заключается в том, что измельченную поджелудочную железу подвергают автолизу, для чего смешивают ее с половинным количеством воды и оставляют на 18 часов при температуре 12°С. Затем в реакторе с мешалкой проводят экстракцию методом бисмацерации водой, подкисленной кислотой ортофосфорной до значения рН 2,0-2,5, при температуре не выше 5°С. Первая мацерация проводится с двойным количеством воды в течение 16 часов, вторая – с однократным 1 час. Экстракты отделяют от жмыха центрифугированием и объединяют. Жмых используют для получения инсулина, а из экстракта высаливают ферменты различными концентрациями аммония сульфата (ДНКазу и РНКазу), добавляя кристаллический аммония сульфат до определения степени насыщения при перемешивании и охлаждении. Фильтрат используют для получения химотрипсина, трипсина и пантрипина.

Высол растворяют в воде и в водном растворе осаждают сопутствующие вещества добавлением аммония сульфата. Осадок отбрасывают, а к фильтрату добавляют 5 н растров натрия гидроксида до значения рН 4,5 и высаливают ДНКазу, медленно добавляя насыщенный раствор аммония сульфата до степени насыщения 0,4. Осадок ДНКазы отделяют и подвергают дальнейшей очистке. Из фильтрата осаждают РНКазу высаливанием аммония сульфатом до степени насыщения 0,8. Высол, содержащий аморфную РНКазу, отстаивают при 4-

5°C в течение 40-48 часов, жидкость сифонируют, а осадок отделяют на нутч-филт্রে или центрифугированием. Полученную РНКазу очищают. Из фильтрата, содержащего комплекс ферментов, аммония сульфатом при степени насыщения 0,7 высаливают химотрипсин, трипсин и пантрипин.

Из смеси ферментов получают неактивный химотрипсиноген. Для этого осадок растворяют в воде, подкисленной кислотой серной до значения рН 3,0, при температуре не выше 5°C и медленно добавляют при перемешивании раствор аммония сульфата. Затем раствор подщелачивают 5 М раствором натрия гидроксида до значения рН 5,0 и выдерживают при комнатной температуре до полного осаждения кристаллического химотрипсиногена.

Из фильтрата и промывных вод, полученных после отделения химотрипсиногена, выделяют трипсиноген высаливанием аммония сульфатом при подкислении 5 М серной кислотой до значения рН 3,0.

Фильтрат, оставшийся после выделения трипсина, подкисляют кислотой хлороводородной до значения рН 2,5 при температуре 5°C. Из подкисленного фильтрата добавлением кристаллического магния сульфата высаливают пантрипин совместно с балластными белками. Последние удаляют коагуляцией при нагревании раствора до температуры 90°C в течение 1 минуты и быстром охлаждении до температуры 20-25°C. Осадок балластных веществ отделяют фильтрованием. К фильтрату, объединенному с промывными водами, медленно при перемешивании добавляют кристаллический аммония сульфат и отстаивают в течение 12 часов при комнатной температуре. В результате образуется два осадка: аморфный и кристаллический. Темный аморфный осадок пантрипина отделяют от белого кристаллического осадка сопутствующих веществ. Осадок пантрипина растворяют в воде и диализируют. По окончании диализа раствор фильтруют, стандартизуют по сухому остатку и силе ингибирующего действия пантрипина. Проводят стерилизующую фильтрацию, разливают во флаконы и подвергают сублимационной сушке.

Очистка индивидуальных ферментов продолжается несколько дней и состоит из ряда многократно повторяющихся операций. Сначала проводят трехкратное высаливание ферментов аммония сульфатом до различной степени насыщения, изменения значения рН. Каждый раз из фильтрата предварительно удаляют сопутствующие вещества аммония сульфатом меньшей концентрации,

чем применяется при высаливании ферментов, затем осуществляют пятикратную перекристаллизацию ферментов. Химотрипсиноген и трипсиноген активируют до образования химотрипсина и трипсина в соответствующих буферных растворах при пониженной температуре и при добавлении кристаллика трипсина. Обессоливают ферменты диализом через целлофановую пленку. Сульфат-ионы осаждают бария хлоридом, а избыток иона бария удаляют на катионах КУ-2. В обессоленных растворах ферментов устанавливают необходимое значение pH, определяют концентрацию сухого вещества и разбавляют водой очищенной в соответствии с конечным содержанием сухого препарата во флаконах. Разбавленные растворы фильтруют через стерилизующие фильтры, разливают во флаконы и подвергают сублимационной сушке.

Дезоксирибонуклеаза (Desoxyribonuclease) представляет собой лиофилизированный белый порошок, легко растворимый в воде; значение pH 0,1% водного раствора составляет 3,5-5,5. В водных растворах фермент нестойк (сроки годности 12 часов), термолабилен, инактивируется при температуре 55°C. Активность определяют по образованию кислоторастворимых продуктов, освобождаемых препаратом из ДНК в определенных условиях и выражают в единицах активности ЕА. В 1 мг препарата должно содержаться не менее 1700 ЕА. Выпускают в герметически укупоренных флаконах по 5, 10, 25 и 50 мг.

Хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 20°C. Применяется как средство, вызывающее деполимеризацию и разжижение гноя и задерживающее развитие вирусов, содержащих ДНК (герпеса, аденовирусов и др.). Назначают в виде аэрозолей для ингаляций.

Рибонуклеаза аморфная (Ribonucleasum amorphum) – лиофилизированный порошок белого цвета, легко растворимый в воде. Активность определяют биологическим методом по количеству кислоторастворимых веществ, освобождаемых препаратом в результате гидролиза кислоты рибонуклеиновой в определенных условиях. 1 ЕА соответствует 1 мг препарата. Выпускают в герметически укупоренных флаконах по 10, 25 и 50 мг. Хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 15°C. Применяется местно в виде аэрозолей для ингаляций, внутриплеврально, внутримышечно при заболеваниях, сопровождающихся гнойно-некротическими процессами.

Химотрипсин кристаллический (*Chymotrypsinum crystallisatum*) представляет собой блестящие чешуйки или порошок белого цвета, легко растворимый в воде, значение рН 0,2% водного раствора составляет 4,5-6,5. Водные растворы быстро инактивируются. Выпускают в герметически укупоренных флаконах, содержащих по 5 и 10 мг кристаллического химотрипсина. Хранят в прохладном (не выше 10°C), защищенном от света месте. Применяют как рибонуклеазу.

Трипсин кристаллический (*Trypsinum crystallisatum*) представляет собой пористую массу или порошок белого цвета, легко растворимый в воде, значение рН 0,2% водного раствора составляет 3,0-3,5. В нейтральных и щелочных растворах препарат быстро разрушается. Выпускают в герметически укупоренных флаконах или ампулах по 5 и 10 мг. Хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10°C. Применяют как химотрипсин.

Пантрипин (*Pantrypinum*) – ингибитор протеаз (трипсина, химотрипсина и др.), представляет собой лиофилизированный порошок желтоватого цвета, хорошо растворимый в воде. Стандартизуют биологическим путем по способности понижать активность трипсина. В 1 г препарата содержится не менее 650 Е. Выпускают в герметически укупоренных флаконах по 6, 12, 15,20 и 30 Е. Хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 20°C. Применяют при панкреатитах, вводят внутривенно.

13.3.2. Препараты ферментов из семенников

Ронидаза (*Ronidasum*) – препарат, содержащий фермент гиалуронидазу, получают из семенников половозрелого крупного рогатого скота.

Семенники обрабатывают 2% раствором фенола в течение 5-15 минут, тщательно промывают водой, снимают оболочку и измельчают на мельнице-волчке. Измельченные семенники заливают физиологическим раствором, содержащим 0,25% хлороформа в соотношении 1,0:0,5, и экстрагируют ронидазу при перемешивании в течение 35-40 минут. Экстракт отделяют фильтрованием, осадок отжимают под гидравлическим прессом, отжатую жидкость присоединяют к экстракту, разливают по кассетам из нержавеющей стали, сушат методом сублимации. Высушенный препарат измельчают в шаровой мельнице, гер-

метически укупоривают. Хранят в защищенном от света месте при комнатной температуре. Применяют наружно при лечении рубцов (ожоговых, послеоперационных), контрактур суставов.

Лидаза (Lydasum) – препарат гиалуронидазного действия. Для получения лидазы измельченные семенники крупного рогатого скота обрабатывают 0,1 М раствором кислоты уксусной в соотношении 1:2 при температуре 10°C и перемешивании в течение 4 часов. Надосадочную жидкость отделяют и ацетоном осаждают фермент гиалуронидазу. Осадок растворяют в воде и процесс осаждения ацетоном повторяют три раза. Освобожденный от ацетона осадок очищенной гиалуронидазы растворяют в воде, фильтруют через стерилизующие фильтры, разливают во флаконы и высушивают методом сублимации.

Выпускают во флаконах, содержащих по 64 УЕ (условных единиц) стерильного сухого вещества. Хранят в сухом, темном месте, при температуре не выше 15°C. Основными показаниями к применению лидазы являются контрактуры суставов, рубцы после ожогов и операций, анкилозирующий спондилоартрит, гематомы и др. Раствор вводят под кожу.

В таблице 13.1 приведены лекарственные ферментные препараты из органов и тканей животных, выпускаемые предприятиями медицинской и микробиологической промышленности стран СНГ и ближнего зарубежья.

Лекарственные ферментные препараты из органов и тканей животных

Таблица 13.1

№	Наименование	Источники сырья	Предприятия изготовители	Ферменты (ингибиторы), определяющие терапевтический эффект	Лекарственные формы	Способы применения	Фармакологическое действие
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Абомин (Abominum)	Слизистая оболочка желудка телят и ягнят молочного возраста	ПО «Мосхим» фармпрепараты (Россия)	Сумма протеиназ	Таблетки по 0,02 г (50000 ЕД)	Перорально	Протеолитическое, регулирующее процессы пищеварения
2	Андекалин (Andecalinum)	Поджелудочная железа свиней	ПО Белмедпрепараты (Беларусь), ФАО Феррейн (Россия)	Пепсин и др. протеиназы	Таблетки, покрытые оболочкой по 0,005 г (15 ЕД), флаконы по 5 мл (40 ЕД)	Перорально, внутримышечно	Расширяющее периферические сосуды, снижающее артериальное давление
3	Ацидин-пепсин (Acidin-pepsinum)	Слизистая оболочка желудка свиней	ПО Белмедпрепараты (Беларусь)	Пепсин	Таблетки по 0,25 и 0,5 г	Перорально	Протеолитическое, регулирующее процессы пищеварения
4	Вирегатин (Viregatinum)	Панкреатин	ПО Белмедпрепараты (Беларусь)	Трипсин, амилаза, липаза	Таблетки, покрытые оболочкой по 3 ЕД	Перорально	Липостропное, гепатопротекторное, антианемическое
5	Дальцекс-трипсин (Dalceх Trypsinum)	Поджелудочная железа крупного рогатого скота	ПО Белмедпрепараты (Беларусь)	Трипсин кристаллический	Перевязочный материал	Местно	Протеолитическое, ранозаживляющее
6	Дезоксирибонуклеаза (Desoxyribonucleasa)	Поджелудочная железа и слизистая оболочка кишечника КРС	ПО «Узхимфарм» (Узбекистан)	Нуклеазы	Лиофилизированный порошок во флаконах по 5,10,25 и 50 мг	Местно, эндобронхиально	Лизирующее гнойные массы, противовирусное

ПРЕПАРАТЫ ФЕРМЕНТОВ

7	Ингитрил (Ingitrilum)	Легкие крупно-го рогатого скота	Производства мед-препаратов при мя-сокомбинатах	Ингибитор протеиназ	Лиофилизированный порошок во флаконах по 5 мл (6,15 или 20 ЕД)	Внутривенно	Ингибирующее протеолиз
8	Коллагенза (Collagenausum)	Поджелудочная железа убойно-го скота	Производства мед-препаратов при мя-сокомбинатах	Протеиназа	Лиофилизированный порошок во флаконах по 500 КЕ	Местно, подконъюкти-вально, электрофо-рез,фонофорез	Протеолитиче-ское, специфич-но влияющее на коллагеновые волокна
9	Лидаза (Lydasum)	Семенники крупного рога-того скота	НПО «Иммуно-препарат», Москов-ский эндокринный з-д (Россия); пред-приятие «Биофар-ма»; Киев, ЗАО «Биолек» (Харьков)	Гиалуронидаза	Лиофилизированная аморфная масса во флаконах по 64 ЕД	Местно, подкожно, внутримышечно, элек-трофорез	Увеличивающее проницаемость тканей, уско-ряющее всасы-вание лекарст-венных веществ
10	Лизоцим (Lysozymum)	Белок куриных яиц	ФАО «Феррейн» (Россия)	Лизоцим	Аморфный порошок или пористая масса во флаконах по 50, 100 и 150 мг	Местно, внутримышеч-но	Бактериолити-ческое
11	Панкреатин (Pancreatinum)	Поджелудочная железа убойно-го скота	Производства пре-паратов при мясо-комбинатах, ФФ «Здоровье» (Ук-раина)	Трипсин, ами-лаза, липаза	Порошок, кишечно-растворяемые таблет-ки по 0,25 г	Перорально	Протеолитиче-ское, регули-рующее процес-сы пищеварения
12	Пантрипин (Pantripin)	Поджелудочная железа КРС	Производства пре-паратов при мясо-комбинатах	Ингибитор протеиназ	Порошок во флаконах по 12, 15 и 30 ЕД	Внутривенно	Ингибирующее протеолиз
13	Пепсидил (Pepsidilum)	Слизистая обо-лочка желудка свиней	Производства пре-паратов при мясо-комбинатах	Протеиназ	Жидкость во флако-нах по 450 мл	Перорально	Протеолитиче-ское, регули-рующее процес-сы пищеварения

ПРЕПАРАТЫ ФЕРМЕНТОВ

14	Пепсин (Pepsinum)	Слизистая оболочка желудка свиней	ПО Белмедпрепараты (Беларусь); Производства препаратов при мясокомбинатах	Кислая протеиназа	Порошок	Перорально	Протеолитическое, регулирующее процессы пищеварения
15	Рибонуклеаза (Ribonucleasum)	Поджелудочная железа КРС	Производства препаратов при мясокомбинатах	Нуклеазы	Порошок во флаконах или ампулах по 20, 25 или 50 мг	Местно, внутримышечно, интраплеврально, эндобронхиально	Противовоспалительное, разжижающее гнойные массы, мокроту, слизь
16	Ронидаза (Ronidasum)	Семенники КРС	Производства препаратов на мясокомбинатах	Гиалуронидаза	Порошок во флаконах по 5 г	Местно	Увеличивающее проницаемость тканей
17	Сок желудочный натуральный (Siccus gastricus naturalis)	Натуральный желудочный сок собак и лошадей	Производства препаратов на мясокомбинатах	Пепсин	Жидкость во флаконах по 100 мл	Перорально	Протеолитическое, регулирующее пищеварение
18	Трипсин кристаллический (Tripsinum cristallisatum)	Поджелудочная железа КРС	Производства препаратов на мясокомбинатах	Протеиназа	Лиофилизированный порошок во флаконах по 5 и 10 мг	Производства препаратов на мясокомбинатах, электрофорез	Противолитическое, противовоспалительное, лизирующее некротизированные массы и гнойные экссудаты
19	Фибринолизин (Fibrinolysinum)	Плазма крови человека	Киевское предприятие по производству бакпрепаратов (Украина)	Фибринолизин	Порошок во флаконах по 20000 и 30000 ЕД, в ампулах по 300 ЕД	Внутривенно	Фибринолитическое

ПРЕПАРАТЫ ФЕРМЕНТОВ

20	Фибринолизин, пленки глазные (Membranulae ophthalmicecum Fibrinolisisino)	Плазма крови человека	БДЗМИ (Украина); Иммуногенный концерн (Россия)	Фибринолизин	Пленки по 40-450 ЕД в ячейковой контурной упаковке	Местно	Фибринолитическое
21	Химпсин (Chimopsinum)	Поджелудочная железа убойного скота	Производства медицинских препаратов при мясокомбинатах	Альфа-химотрипсин, трипсин	Порошок во флаконах или ампулах по 25,50 или 100 мг	Местно	Противовоспалительное, протеолитическое, антисептическое
22	Химотрипсин (Chimotripsinum)	Поджелудочная железа убойного скота	Производства медицинских препаратов при мясокомбинатах	Протеиназа	Порошок во флаконах по 5 и 10 мг	Местно, внутримышечно, интраплеврально	Протеолитическое, лизирующее гнойно-некротические субстраты
23	Холензим (Cholenzymum)	Поджелудочная железа и слизистая оболочка тонкого кишечника убойного скота	ПО «Белмедпрепараты» (Беларусь)	Трипсин, амилаза, липаза	Таблетки по 0,3 г, покрытые оболочкой	Перорально	Улучшающее пищеварение, желчегонное
24	Цитохром-С (Cytochromum-C)	Ткань сердца крупного рогатого скота	Производства медицинских препаратов при мясокомбинатах	Цитохром-С	0,25% раствор во флаконах, таблетки, растворимые в кишечнике, по 0,01 г	Внутримышечно, внутривенно, перорально	Антигипоксическое, нормализующее тканевое дыхание
25	Эластолитин (Elastolytinum)	Поджелудочная железа свиней	Производства медицинских препаратов при мясокомбинатах	Эластаза	Порошок во флаконах по 20 или 30 мг	Внутримышечно, интраплеврально, интра трахеально, орошения, электрофорез	Протеолитическое, муколитическое

13.4. ПРОИЗВОДСТВО ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Для получения ферментов используется также и растительное сырье. В ряде случаев преимущества растений существенны:

- заготовка их технологически более проста;
- высушенный материал можно компактно упаковывать и хранить продолжительное время в условиях, не требующих специального технологического оборудования.

Для выделения ферментов часто используют семена растений, которые богаты белками, могут сохранять ферментативную активность на протяжении ряда лет. К недостаткам растительного сырья можно отнести сезонность его заготовки и неодинаковое содержание ферментов в различных частях растения.

Для производства протеолитических ферментов в промышленных масштабах используют источники сырья, приведенные в таблице 13.2.

Таблица 13.2

Протеолитические ферменты и источники их получения

№ п/п	Биологически активные вещества, субстанции	Источники
1	Папаин, химопапаин	Плоды дынного дерева (<i>Carica papaya</i>)
2	Фицин	Побеги и листья инжира (<i>Ficus carica</i>)
3	Бромелин	Плоды, стебли и отходы переработки ананасов (<i>Ananas comosus</i>)
4	Кислая фосфатаза	Клубни картофеля (<i>Solanum tuberosum</i>)
5	Пероксидаза	Корни хрена обыкновенного (<i>Armoracia rusticana</i>)

Отечественная промышленность растительные протеиназы не производит, так как большинство растений, их продуцирующие, в основном произрастают в тропических странах.

В лаборатории ферментных препаратов ГНЦЛС (г. Харьков), впервые получены ферментные препараты из растительного сырья различной специфики действия: липаза из семян чернушки дамасской (*Nigella damascena* L); уреаза из столовых арбузов (*Citrullus vulgaris* L); β -амилаза из проросших семян пшеницы (*Triticum aestivum* L); β -галактозидаза из семян гороха (*Pisum sativum* L); инги-

битор липазы из семян рапса (*Brassica napus* L); ингибитор трипсина из семян люцерны (*Medicago sativa* L); ингибитор амилазы из пшеницы (*Triticum aestivum* L); β -фруктофуранидаза из семян овса (*Avena sativa* L) и др.

Для производства ферментов могут быть также использованы продукты пчеловодства. Известно, что пчелиный мед имеет ярко выраженную активность фермента амилазы (диастазы), на разных стадиях разработки и внедрения в производство находятся ферментные препараты из пыльцы растений.

13.4.1. Технология ферментных препаратов из растительного сырья

Технология ферментных препаратов из растительного сырья характеризуется резко выраженным индивидуальным подходом, обусловленного характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами ферментов и их сопутствующих веществ.

Обычно ферменты в растительном сырье находятся в виде сложных комплексов и для того, чтобы их получить в кристаллическом состоянии и биологически активными, в первую очередь необходимо подобрать такие методы выделения, чтобы при этом не терялась их специфическая активность.

Общие принципы технологических приемов, включая подготовку сырья и оборудования и заканчивая получением очищенного препарата, не являются унифицированными, а формируются и используются в зависимости от задач технологии, типа и индивидуальных особенностей фермента. Технологическая схема производства аналогична общей технологической схеме производства экстракционных препаратов и состоит в основном из следующих стадий:

- экстракция лекарственного растительного сырья;
- выделение и очистка фермента;
- сушка;
- стандартизация;
- получение лекарственной формы.

Перед экстракцией фермента исходное сырье подвергают измельчению с целью разрушения клеток. Для этого применяют промышленные мельницы (вальцы, дезинтеграторы, дисмембраторы).

В качестве экстрагента ферментов используют воду, водные растворы органических растворителей (спиртов, ацетона, эфира, диоксана), разбавленные

растворы кислот и щелочей, растворы нейтральных солей, а также буферные растворы. Экстрагент подбирается индивидуально для каждого ферментсодержащего растительного сырья. Гидролитические ферменты, например, амилазы и протеиназы, наиболее полно экстрагируются из растительного сырья с помощью воды.

Экстракт, полученный в результате избирательной экстракции, наряду с ферментами содержит сопутствующие белки, липиды, пигменты, неорганические ионы, полисахариды, а также другие вещества неферментной природы. Удаление сопутствующих компонентов и достижение высокой степени очистки ферментного белка требует сочетания различных методов выделения. На первой стадии очистки экстракта может быть использована кислотная денатурация, позволяющая за счет смещения величины рН среды перевести нерастворимое состояние белки. Иногда, с осторожностью, проводят их температурную денатурацию путем кратковременного прогрева экстракта при температурах, не вызывающих денатурацию выделяемого фермента. Указанные методы могут сочетаться. Применяют также осаждение неактивных примесей солями тяжелых металлов. С целью очистки экстракта от компонентов, отличающихся размерами молекул, применяют диализ через мембраны с определенной величиной пор (целлофан, коллодий, пергамент). Используют также стандартные мембраны из целлюлозы и ее производных. Электродиализом пользуются редко из-за опасности местного нагрева и возможности нежелательного сдвига рН.

После предварительной очистки, а иногда и без нее, экстракт подвергают фракционированию органическими растворителями, нейтральными солями, сорбции-десорбции на разнообразных адсорбирующих материалах, очистке с помощью ионообменных смол, гель-фильтрации и т.д.

Фракционная очистка. Для фракционной очистки с применением органических растворителей используют спирты (этанол, метанол, изопропанол, ацетон, реже диоксан, диэтилкарбинол, ароматические и гетероциклические амины). Для уменьшения денатурирующего воздействия осаждение ведут при пониженных температурах.

При фракционировании ферментов под действием солей часто используют сульфат аммония, реже применяют сульфаты и ацетаты натрия и магния. В отличие от органических растворителей, которые сравнительно легко удаляют-

ся центрифугированием, солевые осадители из полученного материала можно удалить диализом, занимающим продолжительное время.

Ферменты обладают способностью адсорбироваться на активированном угле, крахмале и его производных, гидроокиси цинка, магния, алюминия, меди, на бетонитах, каолине, геле трифосфата кальция, целлюлозе и ее производных и других материалах.

Ионообменная хроматография. Ионообменная хроматография является более тонким и избирательным методом очистки ферментов, в основе которой лежит реакция обмена между ионитами и белками, находящимися в растворе. Разделение при этом основано на различиях в суммарных зарядах присутствующих веществ при данном значении pH (вещества, имеющие большой заряд удерживаются сильнее и элюируются позже). В качестве ионитов используют катиониты, содержащие кислые радикалы: карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ); фосфоцеллюлозу (ФЦ); сульфометилцеллюлозу (СМЦ); сульфэтилцеллюлозу (СЭЦ).

Применение находят также иониты, имеющие в своем составе основную группу: аминокетилцеллюлоза (АЭЦ); диэтиламиноэтилцеллюлоза (ДЭАЭЦ); этилцеллюлоза (ЭЦ); триэтиламиноцеллюлоза (ТЭАЦ); гуанидиноэтилцеллюлоза (ГЭЦ).

Разделение и концентрирование. Для разделения и концентрирования ферментных белков часто используют метод *гель-фильтрации* с применением сефадексов – полимерных цепей полисахарида декстрана, соединенных через определенные промежутки поперечными связями и образующих своеобразные молекулярные сита, способные разделять белки в соответствии с их молекулярной массой. При гель-фильтрации или эксклюзионной хроматографии время выхода вещества из хроматографической колонки зависит от размера его молекул или молекулярной массы (более крупные молекулы не входят в поры сорбента и элюируются раньше).

Для концентрирования ферментного белка часто используют *ультра-фильтрацию*. Метод заключается в разделении высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений на селективных мембранах, способных пропускать низкомолекулярные соединения под действием давления. Ультрафильтрация в 5-10 раз эффективнее очистки с использованием фракционирования этанолом.

Кристаллизация ферментов. Кристаллизация ферментов является сложным методом их очистки и применяется для субстанций прошедших концентрирование и многоступенчатую очистку.

Кристаллическое состояние не является критерием гомогенности ферментного белка, а требует дополнительного подтверждения другими методами (диск-электрофорезом в полиакриламидном геле, ультрацентрифугированием и др.). Методы и техника кристаллизации подбираются индивидуально для каждого фермента.

13.4.2. Частная технология ферментных препаратов растительного происхождения

Уреаза (Ureazum) получают из семян столового арбуза (*Citrullus vulgaris* L.). Технология препарата разработана С.И. Дехтяревым (ГНЦЛС).

Предварительно измельченные семена столового арбуза с помощью валковой дробилки экстрагируют в реакторе при периодическом перемешивании смесью раствора солей натрия хлорида и натрия карбоната (рН 7,9-8,1) в течение двух часов при температуре $22\pm 2^{\circ}\text{C}$. По истечении указанного времени содержимое реактора переносят на конус вращающегося барабана центрифуги. В качестве фильтрующего материала используют бязь, которой покрывают барабан в два слоя. Частота вращения ротора центрифуги 3000 об/мин. Мутный экстракт из приемника центрифуги переносят порциями в стаканы центрифуги. Повторное центрифугирование проводят в течение 30 минут. Экстракт аккуратно сливают в емкость и помещают в холодильный шкаф для охлаждения до $+10^{\circ}\text{C}$.

Выделение уреазы из экстракта осуществляют в реакторе путем обработки его насыщенным раствором аммония сульфата в буферном растворе (рН 7,0) при периодическом перемешивании. Образовавшуюся суспензию осадка белка отстаивают в течение 6 часов. По истечении указанного времени суспензию из реактора переносят порциями в стаканы центрифуги и центрифугируют в течение 20 минут. Осадок сопутствующего белка отбрасывают, а надосадочную жидкость вновь подают в реактор.

Проводят второе высаливание, добавляя в реактор насыщенный раствор аммония сульфата. Суспензию в реакторе оставляют на 12 часов. По истечении

этого времени осадок белка, состоящий из активного фермента, отделяют центрифугированием в течение 30 минут при частоте вращения ротора 3000 об/мин. Полученный осадок растворяют в очищенной воде и охлаждают в холодильном шкафу до температуры +10°C.

Затем проводят фракционное осаждение фермента этанолом, добавляя его в раствор в соотношении 1:2. Образовавшуюся суспензию фермента переносят порциями в стаканы центрифуги и центрифугируют в течение 15 минут. Осадок активного фермента в виде мазеобразной массы остается на дне стаканов. Осадок растворяют в очищенной воде и сушат методом сублимации с оптимальным режимом температур (–40) °C; +30°C. Длительность замораживания-высушивания 2–3 часа, досушивания – 8-10 часов. После окончания сушки порошок фасуют в склянки оранжевого стекла объемом 0,2 л. Выход препарата 0,3%. Активность не менее 1500 ЕД Самнера в 1 г препарата или 100-200 ФЕ в 1 мг белка.

Уреаза катализирует реакцию гидролиза мочевины на углекислый газ и аммиак. Применяют микрокапсулированную уреазу для очистки крови от мочевины и для проведения гемодиализа в аппарате «искусственная почка».

В таблице 13.3 приведены препараты ферментов растительного происхождения, выпускаемые предприятиями медицинской и микробиологической промышленности стран СНГ и ближнего зарубежья.

Таблица 13.3

Лекарственные ферментные препараты из растительного сырья

№	Наименование	Источники сырья	Предприятия изготовители	Ферменты, определяющие терапевтический эффект	Лекарственные формы	Способы применения	Фармакологическое действие
1	Нигедаза (Nigedasum)	Семена чернушки дамасской (Nigella damascena L.)	Одесское ПХФО (Украина)	Липаза	Таблетки с кишечнорастворимым покрытием по 0,15 г	Перорально	Липолитическое, регулирующее процессы пищеварения

2	Уреаза (Ureasum)	Семена столовых арбузов (Citrullus vulgaris L.)	НПО «Биолар» (Латвия)	Уреаза	Порошок для аппарата «Искусственная почка»	Реагент на мочевины	Гидролизующее
---	---------------------	---	-----------------------	--------	--	---------------------	---------------

13.5. ПРОИЗВОДСТВО ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА.

Получение ферментов на основе методов микробиологического синтеза является перспективным. Основное направление микробиологического синтеза – использование клеток микроорганизмов для производства ферментов, антибиотиков, витаминов, алкалоидов, аминокислот, органических кислот, полисахаридов и т.п. Биосинтетические методы отличаются высокой производительностью за счет способности микроорганизмов интенсивно и быстро размножаться. Методы биотехнологического производства ферментов являются экономически более эффективными, чем получение БАВ из достаточно дорогого и дефицитного животного сырья.

Промышленное биопроизводство ферментных препаратов осуществляют из культур микроорганизмов: плесневых грибов, бактерий, дрожжей, актиномицетов. В последние годы для серийного производства ферментов используют в основном мицеллярные грибы родов *Aspersillus*, *Penicillinum* и *Rhizopus*, а также организмы-продуценты бактерий рода *Bacillus*, *Escherihia coli* и другие.

Они способны продуцировать большое число разнообразных по своему составу ферментов, что обусловлено специфическими способностями их ферментативного аппарата, высокой способностью к размножению и адаптации в различных условиях окружающей среды. Используя культуры микроорганизмов, можно гораздо быстрее получить большое количество биологического материала (биомассы) для последующего выделения ферментов. Для питания микробных клеток могут быть использованы разнообразные продукты и отходы пищевой промышленности (пшеничные и рисовые отруби, картофельная мезга, пшеничная шелуха, подсолнечная лузга, меласса, кукурузная мука и т.п.). Сырье для микробиологического синтеза более подробно описано в главе 14.

Биотехнологический процесс включает большой объем подготовительной работы, предшествующий выделению ферментов: очистку и стерилизацию воз-

духа, оборудования; подготовку питательных сред и ее стерилизацию; отбор, выращивание и ведение штаммов-продуцентов, создание и соблюдение жестких условий стерилизации, выращивания, сушки и т.д.

Большинство ферментов промышленного производства относятся к *внеклеточным*, они накапливаются в культуральной жидкости, что значительно упрощает их выделение. При получении *изоферментов (внутриклеточных)* основной задачей является сбор и обработка клеток, содержащих фермент. Схема биотехнологического процесса получения ферментов приведена на рисунке 13.1.



Рис. 13.1. Схема биотехнологического процесса получения ферментов

Для приготовления питательных сред использую сырье минеральное, животного и растительного происхождения, а также синтезированное химическим путем. Вещества, входящие в состав питательной среды, обеспечивающие развитие культуры и биосинтез определяемых продуктов, не должны содержать вредных примесей. При выборе сырья необходимо учитывать его себестоимость, так как в микробиологическом синтезе важное значение имеет стоимость исходных веществ и материалов. Помимо основных компонентов питательных сред, в процессе ферментации нередко используют дополнительные виды сырья – предшественники (синтетические продукты, входящие в состав молекулы целевого продукта и добавляемые в ферментационную среду для интенсификации процесса биосинтеза), ПАВ (главным образом для пеногашения), антибактериальные препараты и другие.

13.5.1. Культивирование микроорганизмов

Культивирование микроорганизмов осуществляют в основном глубинным способом в жидкой питательной среде при строго определенном значении рН, времени и температуры, подавая стерильный воздух. Очистку подаваемого воздуха проводят путем многоступенчатой фильтрации. Задерживающая способность воздушных фильтров должна быть не ниже 99,99%.

Для культивирования в микробиологических производствах применяют разнообразные ферментаторы, которые условно подразделяют на: барботажные, эрлифтные, барботажно-эрлифтные, с механическим перемешиванием, барботажные с циркуляционным перемешиванием, с эжекционной системой и др. По структуре потоков ферментаторы могут быть аппаратами полного перемешивания или полного вытеснения. По способу ввода энергии и аэрации различают аппараты с вводом энергии в газовую фазу, в жидкую фазу или комбинированные.

Объем производственных ферментаторов может быть от 10 до 1000 м³ с механическим перемешиванием и барботажем. Ферментаторы обычно представляют собой герметические цилиндрические емкости, высота которых в 2-2,5 раза превышает диаметр, чаще всего изготовленные из нержавеющей стали. В ферментаторах устанавливают мешалки турбинного, пропеллерного и другого типов, диаметр которой составляет примерно 1/3 диаметра аппарата. В произ-

водстве ферментов распространены ферментаторы с кольцевидным или радиальным воздушным барботером. Для поддержания температуры в аппарате имеется двойной кожух или теплообменник типа змеевика. Ферментаторы оборудованы арматурой и трубопроводами для подачи питательной среды, воды и пара; воздуха, пеногасителей, раствора, регулирующего pH, и др.

Рабочий объем ферментатора обычно не превышает 6-7/10 общего объема. Свободное пространство над поверхностью раствора используется как буферное, где накапливается пена и таким образом предотвращаются потери культуральной жидкости. Исследования показали, что в пенящейся жидкости условия аэрации лучше, чем в плотных растворах, при условии непрерывного перемешивания и циркуляции слоя пены, т.е. при исключении длительного нахождения микроорганизмов вне культуральной жидкости.

Современные ферментаторы укомплектовывают измерительными и регулирующими приборами, смотровыми люками и компьютерными системами управления процессами для поддержания оптимальной величины pH, температуры, пенообразования, частоты вращения мешалки, количества растворимого кислорода, скорости подачи субстрата и пр. Главное требование к аппаратам – сохранение стерильности, поэтому они должны быть герметичны и доступны для обработки горячим паром (рис.13.2). Более подробно виды и принцип работы ферментаторов описаны в главе 14.

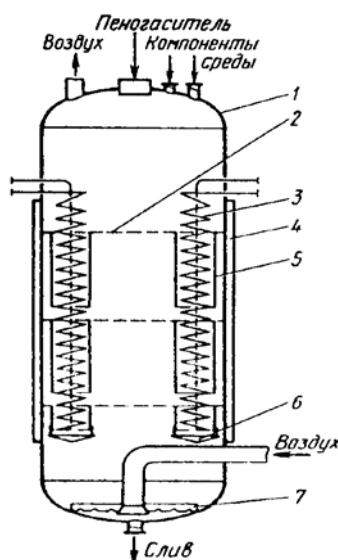


Рис. 13.2. Схема колонного ферментатора с контактными устройствами:

1 – корпус; 2 – контактное устройство (перфорированная тарелка); 3 – змеевик с хладагентом; 4 – охлаждающая рубашка; 5 – труба для нисходящего потока жидкости; 6 – отбойники; 7 – барботер

Для выращивания микроорганизмов-продуцентов применяют два способа культивирования – поверхностный и глубокий.

Твердофазная ферментация. Культивирование на поверхности твердой среды обычно осуществляют в увлажненной твердой, сыпучей или пастообразной среде, влажность которой составляет 30-80%. Если субстрат сыпучий, то его отдельные твердые частицы хорошо контактируют с воздухом. Рост микроорганизмов в этом случае происходит главным образом на поверхности или в порах твердых частиц. Обеспечение микроорганизмов кислородом затрудняется с увлажнением слоя субстрата. Перемешивание слоя не допускается, если культивируются мицеллярные микроорганизмы. Другая проблема при твердофазной ферментации – отвод теплоты и поддержание постоянной температуры во всей ферментационной среде.

Метод твердофазной ферментации широко используют в Японии для производства грибных ферментов лимонной кислоты. В Германии, Франции, Великобритании от него отказались, так как он требует слишком больших площадей для эксплуатации, трудно предотвратить заражение микроорганизмами, а выход продукта биосинтеза невелик.

В производстве грибной амилазы главным компонентом питательной среды является смесь пшеничных отрубей и крахмала, иногда к ним добавляют белковые отходы, солодовые ростки, получаемые в производстве пива, соевую муку и т.п.

Для выращивания производственной культуры компоненты питательной среды смешивают, распределяют тонким слоем в кюветах, увлажняют мицеллярным раствором, содержащим небольшое количество хлористоводородной кислоты, стерилизуют при давлении 0,15 МПа в течение одного часа или острым паром в течение 30 минут, а затем охлаждают. В охлажденную до 35°C питательную среду вносят суспензию спор *Aspergillus oryzae*.

Стерильную засеянную спорами *Aspergillus oryzae* питательную среду в кюветах помещают в камеры для выращивания, в которые подают очищенный воздух, с определенной температурой и относительной влажностью. Через 30-36 часов инкубации для культуры гриба *Aspergillus oryzae* в этих камерах при температуре 30°C развивается масса спорообразующего мицелия. Массу сни-

мают, высушивают и измельчают для получения сырой амилазы или экстрагируют для получения очищенной амилазы.

Описанная схема поверхностного культивирования требует значительных затрат ручного труда. Более современный вариант, применяемый для крупнотоннажного производства поверхностных культур плесневых грибов, предусматривает использование механизированных растительных установок с разъемными кассетами и автоматической разгрузкой. При этом смесь растительных камер дают возможность выращивать в сутки 1,2 т культуры гриба. Такая автоматизированная система конструкции ВНИИФС (рис. 13.3) существует на Вышневолоцком заводе ферментных препаратов, осуществляющем выпуск лекарственного ферментного препарата ораза из поверхностной культуры гриба *Aspergillus oryzae*.

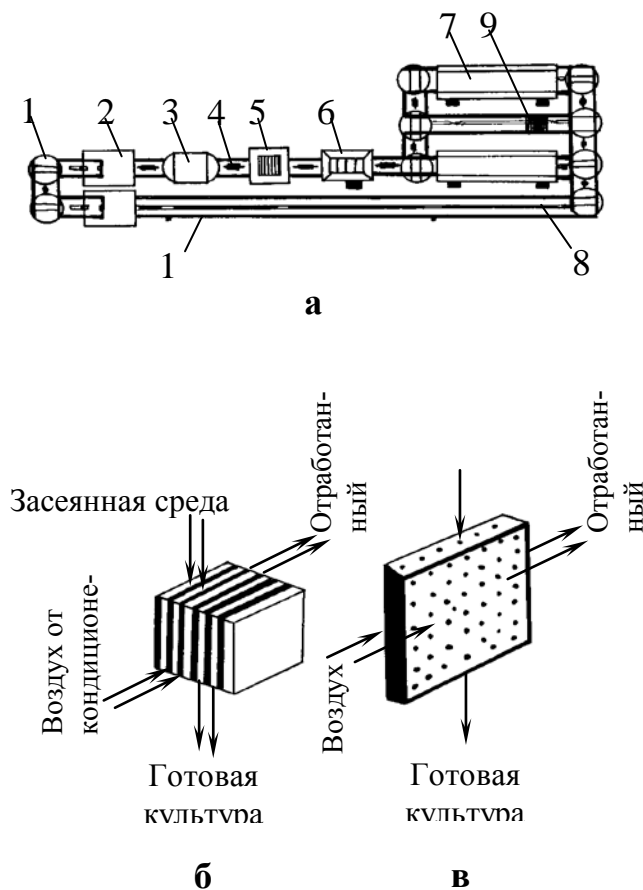


Рис. 13.3. Линия для выращивания культуры плесневого гриба *Aspergillus oryzae* в кюветах с вертикальным слоем:

а – схема линии; **б** – вид растительной камеры; **в** – кювета для выращивания культуры; 1 – поворотный круг; 2 – вибрационный стол для загрузки кювет питательной средой, засеянной культурой гриба; 3 – стерилизатор камер; 4 – устройство-толкатель; 5 – устройство для выращивания с кондиционерами; 8 – транспортер; 9 – растительная камера; 10 – рельсовый путь.

Подготовленная, простерилизованная и засеянная культурой гриба *Aspergillus orizae* питательная среда загружается в растительные камеры и по рельсовому пути подается в растительное отделение, через диффузоры к камерам подается кондиционированный воздух. Аэрирование культуры осуществляется через вертикальные каналы, имеющиеся между кюветами и через отверстия в стенках кювет. Система аэрация рассчитана на рециркуляцию и очистку воздушного потока, подсос свежего воздуха и поддержание условий, предотвращающих подсыхание выращиваемой культуры. Процесс культивирования проводят в течение 42-46 часов. После этого производят разгрузку растительных камер на вибрационном столе, отделив предварительно вертикальную стенку кюветы. Освобожденная от культуры камера перемещается по рельсовому пути в моечное отделение, затем в стерилизатор и на вибрационный стол для новой загрузки.

Выращенную поверхностную культуру гриба передают на стадию экстракции, минуя операцию сушки, измельчения и фасовки, имеющих место при серийном производстве «амилорозина – П».

Использование механизированной линии по выращиванию культуры гриба *Aspergillus orizae* дает возможность поддерживать высокий уровень стерильности, что очень важно для целенаправленного синтеза амилазы. В случае необходимости можно оперативно локализовать и изолировать инфицированный материал безопасности заражения сопутствующей микрофлорой других камер.

Глубинный аэробный процесс. Этот современный метод обладает многими преимуществами по сравнению с более ранними методами поверхностного культивирования. Применение глубинного метода позволяет повысить эффективность использования производственных площадей, увеличить масштабы производства, механизировать трудоемкие работы и почти полностью автоматизировать технологический процесс получения биопродукта. Кроме того, выход продукта выше, а опасность заражения невелика. Хотя технологии поверхностного способа культивирования более экономичны, поскольку при его применении себестоимость продукта и расход электроэнергии значительно ниже.

Глубинное культивирование может быть периодическим или непрерывным процессом.

Большинство промышленных ферментаций осуществляют *периодическим* способом. *Непрерывный* процесс можно использовать в том случае, если культура при длительном выращивании не теряет способности к синтезу (мутации, реверсии). При разработке метода непрерывного культивирования микроорганизмов необходимо установить оптимальный состав среды, скорость потока, температуры, pH, аэрация и пр.

Процесс может быть гомогенно или гетерогенно непрерывным. При гомогенно непрерывном процессе в аппарате, где идет интенсивное перемешивание, все параметры постоянные во времени. При гетерогенно непрерывном процессе несколько ферментаторов соединены вместе. Питательная среда поступает в первый аппарат, готовая культуральная жидкость вытекает из последнего. Основные этапы процесса ферментации более подробно описаны в главе 14.

13.5.2. Очистка и выделение продуктов биосинтеза

В состав культуральной жидкости входят остатки использованной питательной среды, синтезированные метаболиты и клеточная масса продуцента. Для очистки продуктов биосинтеза обычно используют сепараторы, осадительные центрифуги, фильтр-прессы, вакуум-барабанные фильтры, ротационно-вакуумные фильтры, отстойники. Выбор оборудования зависит от масштаба ферментации, типа клеток, свойств культуральной жидкости, места локализации ферментов (в клетке, клеточной стенке, культуральной жидкости).

Предварительная обработка культуральной жидкости в некоторых технологиях производства внутриклеточных ферментов (например, аспарагиназы, пенициллиназы) включает операцию разрушения клеток и клеточных стенок с помощью гомогенизаторов высокого давления, ультразвука, химической обработкой (электролиты, полиэлектролиты, щелочи) и ферментационные методы разрушения клеточных стенок.

Биомассу грибов обычно собирают прямым центрифугированием или сепарированием культуральной биомассы.

Бактериальные клетки требуют предварительной обработки культуральной жидкости путем флокуляции в более крупные коагулирующие скопления для увеличения эффективности их разделения в центрифуге. При нейтральной реакции среды бактериальные клетки имеют отрицательный заряд, обусловлен-

ный фосфатными или карбоксильными группами клеточной стенки. Флокулирующие агенты (аммония сульфат, кальция хлорид) нейтрализуют заряд и способствуют образованию больших агрегатов клеток, которые легко оседают из культуральной жидкости. После предварительной обработки культуральную жидкость центрифугируют или декантируют.

Альтернативой центрифугирования служит фильтрование. Для фильтрации небольших объемов культуральной жидкости обычно используют нутч-фильтры, друк-фильтры, вакуум-барабанные фильтры, ротационно-вакуумные фильтры. Пресс-фильтры применяют для обработки значительных объемов жидкости.

С целью улучшения процесса фильтрации используют дополнительный слой из материалов, имеющих высокие гидродинамические свойства – перлит, уголь активированный и др. Осветление фильтратов проводят микрофильтрацией через мембраны с диаметром пор от 0,45 до 0,8 мкм.

Выделение и химическая очистка включает ряд процессов: от обработки нативного раствора до сушки готового продукта.

Обычно после центрифугирования биомассу получают в виде густой жидкости или пасты с влажностью 70-85%. Клеточную массу промывают, фильтруют, сушат, гидролизуют, экстрагируют из нее нужный фермент. Если ферменты находятся в растворе, биомассу используют после отделения как побочный продукт, а нужное вещество выделяют из раствора различными методами: осаждением, фильтрацией, экстракцией и др.

Для получения высокоочищенного фермента применяют высаливание, диализ, электродиализ, мембранную фильтрацию, гель-фильтрацию, ионообменную хроматографию, аффинную хроматографию, различные методы сорбции. Концентрирование растворов, содержащих ферменты, осуществляется вакуум-выпариванием или вымораживанием.

Одним из прогрессивных методов очистки является ультрафильтрация, позволяющая проводить разделение в соответствии с размером молекул и молекулярной массой вещества. Основной характеристикой ультрафильтрационной мембраны является средний предел полного деления частиц глобулярного белка, которые не проходят через мембрану. Наличие широкого ассортимента мембран с пределами отсека от 1 тыс. до 1 млн. Дальтон позволяет отде-

лять примеси, очищать, концентрировать и обессоливать целевой продукт. Ультрафильтрация осуществляется в тангенциальном потоке, обессоливание или удаление низкомолекулярных примесей – в режиме диафильтрации, т.е. при постоянном объеме фильтруемой жидкости, за счет восполнения фильтрата равным объемом воды или буферного раствора.

После выделения и химической очистки фермента его необходимо высушить – удалить из полученного препарата свободную и связанную воду. Поскольку ферменты в основном термолабильны, для их высушивания необходимо применять методы, не приводящие к потере биологической активности. На современном этапе промышленного получения ферментов, используют различные методы обезвоживания препаратов. Широкое распространение получила лиофильная сушка ферментов, которая проводится при сравнительно низких температурах (–10) - (–15) °С. При работе с большими количествами раствора, содержащим ферменты, проводят высушивание с применением распылительных сушилок.

Одной из важных операций химической очистки ферментов является кристаллизация. В зависимости от химического строения фермента и его физико-химических свойств применяют следующие методы кристаллизации: *выпаривание растворителя* (изотермический), *охлаждение горячего раствора* (изогидрический), *одновременное охлаждение и выпаривание* (комбинированный), добавление в раствор других веществ, снижающие растворимость (*высаливание*), *вымораживание*.

После высушивания препарат, в случае нестойкости, необходимо смешивать со стабилизатором или с наполнителем (крахмал, декстрины, неорганические нейтральные соединения, тальк и др.).

Лекарственные ферментные препараты из микробиологического сырья, выпускаемые предприятиями медицинской и микробиологической промышленности стран СНГ и ближнего зарубежья представлены в таблице 13.4

Таблица 13.4

Лекарственные ферментные препараты из микробиологического сырья

№	Наименование	Источники сырья	Предприятия изготовители	Ферменты (ингибиторы) определяющие терапевтический эффект	Лекарственные формы	Способы применения	Фармакологическое действие
1	2	3	4	5	6	7	8
Препараты из культур микроорганизмов							
1	Альфа-амилаза (Alpha-amylase)	Bacillus subtilis	ПО «Энзим» (Украина)	Альфа-амилаза	Порошок	Перорально	Амилолитическое, регулирующее процессы пищеварения
2	L-Аспарагиназа (L-asparaginasum)	Echerichia coli	Экспериментальный завод. Институт органического синтеза Латвии (Латвия)	L-аспарагиназа	Лиофилизированный порошок во флак. 3000 или 10000 ME	Внутривенно	Противораковое
3	Аспераза (Asperasum)	Aspergillus oryzae	ОЗ ГНЦЛС	Протеиназа	2% мазь в тубах по 15 и 25 г	Местно	Протеолитическое, лизирующее некротизированные ткани, фибриновые налеты, гнойные массы
4	Ораза (Orazum)	Aspergillus oryzae	Вышеволоцкий 3-д ферментных препаратов (Россия); Одесское ПХФО (Украина)	Амилаза, протеиназа	Гранулы во флаконах по 100 г	Перорально	Амилолитическое, протеолитическое, регулирующее процессы пищеварения
5	Пенициллиназа (Penicillinasum)	Sacillus licheniformis -749/C	ВНЦА ВНИИА (Россия)	Пенициллиназа	Флаконы, ампулы по 500 000 или 1000000 ЕД	Внутримышечно	Инактивирующее пенициллины
6	Профезим (Profezinum)	Bacillus subtilis	ХЗ «Прогресс» (Казахстан) НПО «Вектор» (Россия)	Протеиназы	10% взвесь во флаконах по 10 мл	Местно	Протеолитическое, некротическое, противовоспалительное

Продолжение таблицы 13.4

1	2	3	4	5	6	7	8
7	Солизим (Solizynum)	Penicilium solitum	Уманское ПО «Витамины» (Украина), Экспе- риментальный завод. Институт органического синтеза Латвии (Латвия)	Липаза	Таблетки, раство- римые в кишечни- ке, по 20000 ЕД	Перорально	Липолитическое, регу- лирующее процессы пищеварения
8	Сомилаза (Somy-la-sum)	Penicilium solitum, Bacillus subtilis	ФАО «Феррейн» (Россия), Уман- ское ПО «Витами- ны» (Украина)	Липаза, амилаза	Таблетки, раство- римые в кишечни- ке, по 20000 ЛЕД и 300 АЕД	Перорально	Липолитическое, ами- лолитическое, регули- рующее процессы пи- щеварения
9	Стрептодеказа (Streptodecasa)	Streptomyce s haemoliticus C.	ПО «Белмедпре- параты» (Бела- русь)	Имобилизирован- ная стрептокиназа	Флакон по 1000000 и 1500000 ФЕ	Внутривенно	Пролонгированное фибринолитическое
10	Стрептокиназа (Streptokinasum)	— « —	— « —	Стрептокиназа	Ампулы по 600 ЕД/мл	Внутривенно	Тромболитическое
11	Стрептолиаза (Streptoliasum)	— « —	— « —	Стрептокиназа	Ампулы по 250000 или 500000 ЕД	Внутривенно, внут- риартериально	Тромболитическое
12	Терридеказа (Terridecasa)	Aspergil-lus terricola	— « —	Имобилизован- ный террилитин	Флаконы по ПЕ	Местно, возможно парентер. и внутри- полостное введение	Протеолитическое, противовоспалитель- ное, ранозаживляющее
13	Террилитин (Terrilytinum)	— « —	ФАО «Феррейн» (Россия)	Протеиназа	Порошок во флако- нах по 200 ЕД	Местно, ингаляци- онно	Протеолитическое, ли- зирующее гнойнекр- отические массы
14	Целиаза (Celiаса)	Strepto- myces haemoliticus C.	— « —	Целиаза	Ампулы по 250000, 500000 и 1000000 МЕ	Внутривенно, внут- риартериально	Тромболитическое

13.6. ИММОБИЛИЗАЦИЯ И СТАБИЛИЗАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

Для повышения стабильности получаемых ферментов часто используют их иммобилизацию. Как известно, в клетках ферменты находятся обычно не в «свободной» форме, а прикреплены к поверхностям определенных клеточных структур и локализованы в органеллах клетки. Объясняется это тем, что ферменты характеризуются нестабильностью при воздействии ряда физических и химических факторов они могут инактивироваться. Это же происходит и при получении ферментов микробиологическим путем, поэтому после достижения в ферментаторе максимальной активности ферментов, необходимо как можно быстрее организовать их выделение. Причиной снижения активности могут быть протеазы, которые выделяются в среду при автолизе клеток продуцента или микроорганизмы, утилизирующие фермент.

При использовании ферментных препаратов для катализа различных реакций свободные ферменты достаточно чувствительны к температуре среды, рН, наличию различных химических веществ. Действие этих факторов может денатурировать белок. Кроме того, свободные ферменты могут быть использованы лишь однократно, их стоимость достаточно высока. Перечисленные недостатки в значительной степени могут быть устранены при использовании ферментов в иммобилизованном виде.

Достижения молекулярной биологии способствовали детальному изучению строения многих ферментов. Был раскрыт аминокислотный состав ряда ферментных белков, их пространственная конфигурация, выявлены активные центры, значения различных функциональных групп в проявлении каталитической активности фермента. Это позволило создать теоретическую базу для производства ферментов пролонгированного действия или, как их называют, иммобилизованных, фиксированных или связанных ферментных препаратов.

Задача иммобилизации – получение стабильных ферментных препаратов путем прикрепления ферментов в активной форме к нерастворимой основе (носителю), химического связывания на поверхности сорбента; включением в структуру геля, сшиванием с помощью полифункциональных агентов или заключения в полупроницаемую мембранную систему (инкапсулирование), которые проиллюстрированы на рисунке 13.4.

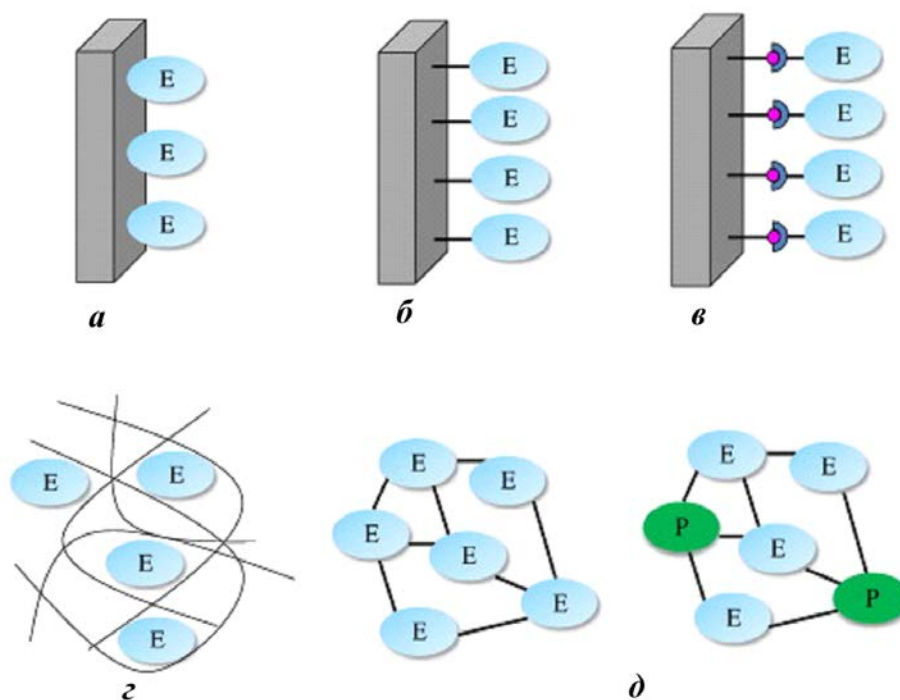


Рис. 13.4. Способы иммобилизации ферментов:

a – адсорбция на нерастворимых носителях, ***б*** – связывание ковалентными связями;

в – связывание со спейсером, ковалентно присоединенным к инертному носителю;

з – включение в структуру геля;

д – кросс-сшивка фермента.

Иммобилизованные ферменты (от лат. *immobilis* – неподвижный), препараты ферментов, молекулы которых связаны с матрицей, или носителем (как правило, полимером), сохраняя при этом полностью или частично свои каталитические свойства. Иммобилизованные ферменты обычно не растворимы в воде; между двумя фазами возможен обмен молекулами субстрата, продуктов каталитической реакции, ингибиторов и активаторов.

Преимущества иммобилизованных ферментов перед нативными предшественниками:

1. Гетерогенный катализатор легко отделим от реакционной среды, что дает возможность остановить реакцию в любой момент, использовать фермент повторно, а также получать чистый от фермента продукт.

2. Ферментативный процесс с использованием иммобилизованных ферментов можно проводить непрерывно, регулируя скорость катализируемой реакции и выход продукта.

3. Модификация фермента целенаправленно изменяет его свойства, такие как специфичность (особенно в отношении макромолекулярного субстрата), зависимость каталитической активности от pH, ионного состава и других параметров среды, стабильность к денатурирующим воздействиям.

4. Можно регулировать каталитическую активность иммобилизованных ферментов путем изменения свойств носителя действием физических факторов, таких как свет и звук. Иммобилизовать ферменты можно как путем связывания на нерастворимых носителях, так и путем внутримолекулярной или межмолекулярной сшивки белковых молекул низкомолекулярными бифункциональными соединениями, а также путем присоединения к растворимому полимеру.

13.6.1. Носители для иммобилизованных ферментов

Для получения иммобилизованных ферментов используются как органические, так и неорганические носители. К носителям предъявляются следующие требования: высокая химическая и биологическая стойкость; высокая химическая прочность; достаточная проницаемость для фермента и субстратов, пористость, большая удельная поверхность; возможность получения в виде удобных в технологическом отношении форм (гранул, мембран); легкая активация; высокая гидрофильность; невысокая стоимость.

Следует отметить, что органические носители (как низко-, так и высокомолекулярные) могут быть *природного* или *синтетического* происхождения. **Природные** полимерные органические носители делят в соответствии с их биохимической классификацией на 3 группы: полисахаридные, белковые и липидные.

Синтетические полимеры также можно разделить на группы в связи с химическим строением основной цепи макромолекул: полиметиленовые, полиамидные, полиэфирные.

Для иммобилизации ферментов наиболее широко используются природные полисахариды и синтетические носители полиметильного типа, остальные применяются значительно реже. Большое значение природных полимеров в качестве носителей для иммобилизации объясняется их доступностью и наличием реакционно-способных функциональных групп, легко вступающих в химические реакции. Характерной особенностью этой группы носителей также является

ся их высокая гидрофильность. Недостаток природных полимеров – неустойчивость к воздействию микроорганизмов и довольно высокая стоимость.

Наиболее часто для иммобилизации используются такие полисахариды, как целлюлоза, декстран, агароза и их производные. Целлюлоза гидрофильная, имеет много гидроксильных групп, что позволяет модифицировать её, замещая эти группы. Для увеличения механической прочности целлюлозу гранулируют путем частичного гидролиза, в результате которого разрушаются аморфные участки. На их место для сохранения пористости между кристаллическими участками вводят химические сшивки. Гранулированную целлюлозу довольно легко превратить в различные ионообменные производные, такие как ДЭАЭ-целлюлоза, КМЦ и т.д.

Широко распространены носители на основе декстрана, выпускаемые под названием "сефадексы". При высушивании они легко сжимаются, в водном растворе сильно набухают. В этих носителях размер пор в геле регулируется степенью сшитости. К группе декстранов относят и крахмал. Химически модифицированный крахмал сшивается агентами, такими как формальдегид. Таким способом был получен губчатый крахмал, обладающий повышенной устойчивостью по отношению к ферментам, гидролизу. Водорастворимые препараты на основе декстрана часто применяются как носители лекарственных средств в медицине.

Хорошим носителем считается агар. Его свойства улучшаются после химической сшивки, например, диэпоксидными соединениями. Такой агар становится устойчивым к нагреванию, прочен, легко модифицируется.

Белки в качестве носителей обладают рядом достоинств: вместительны, способны к биodeградации, могут применяться в качестве тонкой (толщиной 80 мкм) мембраны. Иммобилизацию ферментов на белковых носителях можно проводить как в отсутствие, так и в присутствии сшивающих агентов. Белки используются и в фундаментальных биологических исследованиях, и в медицине. К недостаткам белков в качестве носителей относят их высокую иммуногенность (за исключением коллагена и фибрина). Для иммобилизации используются структурные (кератин, фибрин, коллаген), двигательные (миозин) и транспортные (альбумин) белки.

Синтетические полимерные носители применяются для ковалентной и сорбционной иммобилизации ферментов, для получения гелей, микрокапсул. Полимеры на основе стирола применяются сорбционной иммобилизации. Они могут иметь макропористую, изопористую структуру, а также гетеропористую структуру. Для получения полимерных гидрофильных носителей широко используется акриламид – производное акриловой кислоты.

Широкое распространение получил метод включения ферментов и клеток в полиакриламидный гель, имеющий жесткую пространственную сетчатую структуру. Полиакриламидный гель устойчив к химическим воздействиям. Очень интересную группу представляют полиамидные носители. Это группы различных гетероцепных полимеров с повторяющейся амидной группой $-C(O)-NH-$. Например, полимеры на основе N-винилпирролидона используются для получения иммобилизованных ферментов, способных медленно распадаться в организме. Кроме того, они биологически инертны, что особенно важно при использовании в медицинских целях. Существенным недостатком большинства полимерных носителей является их способность накапливаться в организме. В этом отношении предпочтение отдается природным полимерам, которые гидролизуются ферментами. Поэтому в состав лекарственных препаратов часто входит декстран, а из синтетических носителей – полимеры на основе N-винилпирролидона. В настоящее время ведутся эксперименты по созданию синтетических полимеров, расщепляющихся с образованием нетоксичных продуктов обмена.

13.6.2. Методы иммобилизации ферментов

В зависимости от природы взаимодействия различают две основные группы методов иммобилизации ферментов: физические и химические.

Физическая иммобилизация ферментов представляет собой включение фермента в такую среду, в которой для него доступной является лишь ограниченная часть общего объема. При физической иммобилизации фермент не связан с носителем ковалентными связями. Различают четыре типа связывания ферментов, которые проиллюстрированы на рисунке 13.4:

- адсорбция на нерастворимых носителях;
- включение в структуру геля;

- пространственное отделение фермента от остального объема реакционной системы с помощью полупроницаемой перегородки (мембраны);
- включение в двухфазную среду, где фермент растворим и может находиться только в одной из фаз.

Адсорбционная иммобилизация является наиболее старым из существующих способов иммобилизации ферментов, начало ей было положено еще в 1916 г. Этот способ достаточно прост и достигается при контакте водного раствора фермента с носителем. После отмывки неадсорбировавшегося белка иммобилизованный фермент готов к использованию. Удерживание адсорбированной молекулы фермента на поверхности носителя может обеспечиваться за счет неспецифических ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей, электростатических и гидрофобных взаимодействий между носителем и поверхностными группами белка. Вклад каждого из типов связывания зависит от химической природы носителя и функциональных групп на поверхности молекулы фермента. Взаимодействия с носителем могут оказаться настолько сильными, что сорбция биокатализатора может сопровождаться разрушением его структуры. Например, при адсорбции некоторых растительных клеток на гранулах цитодекса клеточная стенка деформируется, повторяя рельеф поверхности частиц носителя.

Преимуществом метода адсорбционной иммобилизации является доступность и дешевизна сорбентов, выступающих в роли носителей. Им также можно придать любую конфигурацию и обеспечить требуемую пористость. Важный фактор – простота применяемых методик. При адсорбционном связывании можно решить и проблему очистки фермента, так как связывание белка с носителем во многих случаях достаточно специфическое. К сожалению, прочность связывания фермента с носителем не всегда достаточно высока, что ограничивает применение метода. К недостаткам адсорбционной иммобилизации следует отнести отсутствие общих рекомендаций, позволяющих сделать правильный выбор носителя и оптимальных условий иммобилизации конкретного фермента.

Некоторых из перечисленных затруднений можно избежать при иммобилизации ферментов путем *включения в гели*. Суть этого метода иммобилизации состоит в том, что молекулы фермента включаются в трехмерную сетку из тесно переплетенных полимерных цепей, образующих гель. Среднее расстояние

между соседними цепями в геле меньше размера молекулы включенного фермента, поэтому он не может покинуть полимерную матрицу и выйти в окружающий раствор, т.е. находится в иммобилизованном состоянии. Дополнительный вклад в удерживание фермента в сетке геля могут вносить также ионные и водородные связи между молекулой фермента и окружающими ее полимерными цепями. Пространство между полимерными цепями в геле заполнено водой, на долю которой обычно приходится значительная часть всего объема геля. Например, широко применяемые гели полимеров акриловой кислоты в зависимости от концентрации полимера и его природы содержат от 50 до 90% воды.

Для иммобилизации ферментов в гель существует два основных способа. При одном из них фермент помещают в водный раствор мономера, а затем проводят полимеризацию, в результате чего образуется полимерный гель с включенными в него молекулами фермента. В реакционную смесь часто добавляют также бифункциональные (содержащие в молекуле две двойные связи) сшивающие агенты, которые придают образующемуся полимеру структуру трехмерной сетки. В другом случае фермент вносят в раствор готового полимера, который затем каким-либо образом переводят в гелеобразное состояние. Способ иммобилизации ферментов путем включения в полимерный гель позволяет создавать препараты любой геометрической конфигурации, обеспечивая при этом равномерное распределение биокатализатора в объеме носителя. Метод универсален, применим для иммобилизации практически любых ферментов, полиферментных систем, клеточных фрагментов и клеток. Фермент, включенный в гель, стабилен, надежно защищен от инактивации вследствие бактериального заражения, так как крупные клетки бактерий не могут проникнуть в мелкопористую полимерную матрицу. В то же время, эта матрица может создавать значительные препятствия для диффузии субстрата к ферменту, снижая каталитическую эффективность иммобилизованного препарата, поэтому для высокомолекулярных субстратов данный метод иммобилизации не применим вообще.

Общий принцип иммобилизации ферментов *с использованием мембран* заключается в том, что водный раствор фермента отделяется от водного раствора субстрата полупроницаемой перегородкой. Полупроницаемая мембрана легко пропускает небольшие молекулы субстрата, но непреодолима для крупных

молекул фермента. Существующие модификации этого метода различаются лишь способами получения полупроницаемой мембраны и ее природой. Водный раствор фермента можно включать внутрь микрокапсул, представляющих собой замкнутые сферические пузырьки с тонкой полимерной стенкой (микрокапсулирование). При двойном эмульгировании получается водная эмульсия из капель органического раствора полимера, содержащих, в свою очередь, еще более мелкие капли водного раствора фермента. Через некоторое время растворитель затвердевает, образуя сферические полимерные частицы с иммобилизованным в них ферментом. Если вместо водонерастворимого отвердевающего полимера используются жидкие углеводороды с высокой молекулярной массой, метод называется иммобилизацией путем включения в жидкие мембраны. К модификациям метода иммобилизации ферментов с использованием полупроницаемых оболочек относятся также включение в волокна (при этом вместо капель, содержащих ферменты, получают нити) и включение в липосомы. Применение систем мембранного типа позволяет получать иммобилизованные препараты с высоким содержанием фермента. Метод, как и предыдущий, достаточно универсален, т.е. применим как ферментам, так и к клеткам, а также их фрагментам. Благодаря высокому отношению поверхности к объему и малой толщине мембраны удастся избежать значительных диффузионных ограничений скорости ферментативных реакций. Основным недостатком мембранных систем – невозможность ферментативного превращения высокомолекулярных субстратов.

При иммобилизации ферментов с использованием систем двухфазного типа ограничение свободы перемещения фермента в объеме системы достигается благодаря его способности растворяться только в одной из фаз. Субстрат и продукт ферментативного превращения распределяются между обеими фазами в соответствии с их растворимостями в этих фазах. Природа фаз подбирается таким образом, что продукт накапливается в той из них, где фермент отсутствует. После завершения реакции эту фазу отделяют и извлекают из нее продукт, а фазу, содержащую фермент, вновь используют для проведения очередного процесса. Одним из важнейших преимуществ систем двухфазного типа является то, что они позволяют осуществлять фермента-

тивные превращения макромолекулярных субстратов, которые невозможны при применении жестких носителей с ограниченным размером пор.

Главным отличительным признаком *химических методов* иммобилизации является то, что путем химического взаимодействия на структуру фермента в его молекуле создаются новые ковалентные связи, в частности между белком и носителем. Препараты иммобилизованных ферментов, полученные с применением химических методов, обладают двумя важными достоинствами. Во-первых, ковалентная связь фермента с носителем обеспечивает высокую прочность образуемого конъюгата. При широком варьировании таких условий, как pH и температура, фермент не десорбируется с носителя и не загрязняет целевых продуктов катализируемой им реакции. Это особенно важно при реализации процессов медицинского и пищевого назначения, а также для обеспечения устойчивых, воспроизводимых результатов в аналитических системах. Во-вторых, химическая модификация ферментов способна приводить к существенным изменениям их свойств, таких как субстратная специфичность, каталитическая активность и стабильность. Химическая иммобилизация ферментов является искусством, уровень которого определяется, в первую очередь, умением экспериментатора. Основная задача экспериментатора заключается в формировании новых ковалентных связей в молекуле фермента при использовании его функциональных групп, несущественных для проявления его каталитической активности. При химической модификации фермента его активный центр желательно защищать. При сопоставлении различных приемов иммобилизации химические методы для крупномасштабных биотехнологических процессов кажутся малопривлекательными из-за сложности и дороговизны. В промышленных процессах обычно используются те или иные методы физической иммобилизации.

На практике иммобилизация часто осуществляется одновременно несколькими способами. Так, при фиксации ферментов ковалентными связями между их молекулами и матрицей обычно возникают также нековалентные взаимодействия. Известны способы предварительной химической модификации молекул фермента низкомолекулярными веществами или растворимыми полимерами, имеющими заряженные группировки, что изменяет у таких модифицированных белков электростатический заряд молекулы и позволяет достаточно

прочно сорбировать их на ионообменных смолах. При всех типах иммобилизации матрица, взаимодействуя с ферментом, может инактивировать последний или создавать пространственные затруднения для доступа субстрата к активному центру. При ковалентном связывании фермента для предотвращения отрицательного влияния матрицы между ней и молекулой фермента вводят разобщающую цепь атомов – спейсер (наз. также "вставкой" или "ножкой"). Кроме того, часто стремятся использовать для иммобилизации гидрофильные матрицы, создающие вблизи фермента более естественное микроокружение. При иммобилизации ферментов необходимо, чтобы активные группы матрицы не блокировали каталитический центр фермента, а условия иммобилизации не приводили к потере его активности. Определенные ограничения на способ иммобилизации налагают и особенности субстрата. Так, в случае высокомолекулярных субстратов нельзя использовать методы инкапсулирования или включения фермента в гель. Если матрица несет на себе заряды, то заряд субстрата влияет на кинетические параметры реакции: разноименные заряды на носителе и субстрате увеличивают скорость реакции, катализируемой иммобилизованные ферменты, одноименные заряды ее снижают и могут быть причиной полной потери активности препарата. Заряды носителя и субстрата влияют также на величину рН, при которой скорость ферментативной реакции максимальна. Важную роль играет распределение субстрата между фазами иммобилизованных ферментов и раствора. Ограниченная доступность субстрата к активному центру фермента может привести к изменению специфичности последнего. Особенно это характерно для высокомолекулярных субстратов, которые из-за малого коэффициента диффузии медленно переходят в фазу иммобилизованные ферменты, что приводит к относительному увеличению скоростей другой реакций с участием субстратов меньших размеров. В некоторых случаях возможно также изменение направления реакции. Так, фермент эндополигалактуроназа, катализирующий расщепление полигалактуроновой кислоты в середине молекулы, после иммобилизации отщепляет низкомолекулярные фрагменты от концов молекулы. Существенное влияние на кинетику реакций, катализируемых иммобилизованные ферменты, оказывают два диффузионных барьера – внешний и внутренний. Первый обусловлен наличием тонкого неперемешиваемого слоя растворителя вокруг частицы иммобилизованного фермента (слоя Нернста). Толщина этого

слоя зависит от скорости перемешивания. Поэтому увеличение последней или скорости тока раствора в колонке с иммобилизованными ферментами увеличивает скорость ферментативной реакции. Внутренний диффузионный барьер возникает вследствие ограничения свободной диффузии субстрата внутри сетки полимерной матрицы.

В настоящее время разработаны методы иммобилизации множества ферментов. Некоторые из них приведены ниже.

Адсорбцией или ионным обменом иммобилизируют каталазу, рибонуклеазу, α -глюкозидазу, пепсин, трипсин, аспарагиназу.

Включением в гель получают лактатдегидрогеназу, глюкооксидазу, пероксидазу, гексакиназу, рибонуклеазу, холинэстеразу, щелочную и кислую фосфатазу, α -амилазу, трипсин, альдолазу.

Поперечная «сшивка» с носителем используется для лактатдегидрогеназы, глюкооксидазы, пероксидазы, рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, трипсина, аденозинтрифосфатазы, альдолазы.

Прикреплению к носителю ковалентной связью (азидный метод) иммобилизируют рибонуклеазу, холинэстеразу, дезоксирибонуклеазу, инвертазу, трипсин, аспарагиназу, аденозинтрифосфатазу.

Карбоидный метод используют для глюкооксидазы, пероксидазы, рибонуклеазы, щелочной фосфатазы, дезоксирибонуклеазы, трипсина, аспарагиназы

Бромициан-метод иммобилизации характерен для ацетилхолинэстеразы, холинэстеразы, аспарагиназы.

Методом диазотирования иммобилизируют глюкооксидазу, каталазу, пероксидазу, рибонуклеазу, щелочную фосфатазу, α -амилазу, трипсин

Изотиоцианатный метод используют для α -амилазы, трипсина.

Как видно из этих примеров, один и тот же фермент можно иммобилизовать несколькими методами. Так, лактатдегидрогеназу можно включить в гель, прикрепив к носителю поперечной сшивкой; аспарагиназу – прикрепить к носителю сорбционным путем или химической (ковалентной) связью и т.д.

Несмотря на потерю от 10 до 50% активности ферментов при иммобилизации, а также на некоторое уменьшение скорости реакции в результате затруднения диффузии субстрата, иммобилизованные ферменты имеют большие технологические преимущества по сравнению с несвязанными.

Очень важно то, что иммобилизованные ферменты можно отделить от продуктов реакции и использовать многократно, и что фермент не загрязняет продукт. При иммобилизации представляется возможным менять и целенаправленно модифицировать свойства фермента. И, наконец, иммобилизованные ферменты обычно более стабильны к действию температуры и pH среды.

Особенно ощутимый вклад иммобилизованные ферменты внесли в тонкий органический синтез, анализ, процессы конверсии энергии, медицину, в пищевую и фармацевтическую промышленности.

Промышленные процессы с применением иммобилизованных ферментов внедрены прежде всего в пищевую и фармацевтическую промышленность. В пищевой промышленности с участием иммобилизованных ферментов идут процессы получения глюкозо-фруктовых сиропов, глюкозы, яблочной и аспарагиновой кислоты, оптически активных L-аминокислот, диетического безлактозного молока, сахаров из молочной сыворотки и др.

Иммобилизованные ферменты открыли путь к созданию лекарственных препаратов пролонгированного действия со сниженной токсичностью и аллергенностью. Иммобилизационные подходы способствуют решению проблемы направленного транспорта лекарств в организме.

В медицине иммобилизованные ферменты используются также как лекарственные препараты, в тех случаях, когда необходимо локальное воздействие. Кроме того, биокатализаторы широко используются в различных аппаратах для перфузионной очистки различных биологических жидкостей. В будущем важную роль в контроле окружающей среды и в клинической диагностике должны сыграть такие методы, как биолюминесцентный анализ и иммуноферментный анализ.

Возможности и перспективы использования в медицине ферментов в иммобилизованном состоянии гораздо шире, чем достигнутые на сегодняшний день, именно на этом пути медицину ждет создание как новых высокоэффективных ферментных лекарственных препаратов, так и методов лечения.

ГЛАВА 14. ПРОМЫШЛЕННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ

14.1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ, ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ БИОТЕХНОЛОГИИ

Биотехнология – это наука об использовании биологических процессов в технике и промышленном производстве. Европейская федерация биотехнологии (EFB) определяет современную биотехнологию как использование наук о природе (биологии, химии, физики) и инженерных наук (например, электроники) применительно к биосистемам в биоиндустрии.

Биотехнология формировалась и эволюционировала по мере формирования и развития человеческого общества. Ее возникновение, становление и развитие условно можно подразделить на четыре периода: эмпирический, этиологический, биотехнический и геотехнический.

Эмпирический (от греч. *empeirikos* – опытный) или доисторический период – самый длительный, охватывающий примерно 8000 лет, из которых более 6000 лет – до нашей эры и около 2000 лет – нашей эры.

Человек с древних времен начал использовать деятельность микроорганизмов, не подозревая об их существовании, и эмпирически совершенствовал технологию применения этих организмов во многих отраслях хозяйства. Трудно точно установить, где и в каких отраслях хозяйства впервые начали использовать жизнедеятельность микроорганизмов. По-видимому, это определялось многими факторами и шло иногда параллельными путями у разных народов.

Еще в древние времена процессы брожения использовались при приготовлении теста. Египтяне для приготовления хлеба использовали осадки бродящего пивного сусла. В пирамидах Египта сохранились рисунки, изображающие технологию приготовления вина. Около двух тысяч лет назад начало развиваться виноделие во Франции, а затем и в других странах Европейского континента. На территории СНГ (в Грузии, Армении, на побережье Азовского моря) вина стали изготавливать с давних времен. Хлебные напитки, напоминавшие современное пиво, также имеют многовековую историю. Предполагают, что пиво изготавливали за 7000 лет до н.э.

Этиологический (от греч. *aitia* – причина) период в развитии биотехнологии охватывает вторую половину XIX века и первую треть XX века (1856–1933). Он связан с выдающимися исследованиями великого французского уче-

ного Луи Пастера – основоположника научной микробиологии. Пастер неоспоримо доказал, что процессы брожения – не простые химические явления, а результат действия на субстраты определенных микроорганизмов. Это показано им при исследовании молочнокислого, спиртового, маслянокислого брожений. Пастер первый установил также, что не все микроорганизмы нуждаются в молекулярном кислороде. Изучая маслянокислые бактерии, он показал, что воздух вреден для них. Так были открыты облигатные анаэробы. Велики заслуги Пастера и в познании причин инфекционных заболеваний человека и домашних животных, а также в разработке способов борьбы с ними. Луи Пастер по праву считается основоположником современной микробиологии, в том числе промышленной.

В развитие отечественной и мировой микробиологии большой вклад внес С.Н. Виноградский (1856–1953). Наряду с фундаментальными работами по микробиологии почвы он совместно с В.Л. Фрибесом выделил и изучил анаэробную бактерию, разлагающую пектиновые вещества и вызывающую разрыхление льняных волокон при промышленном процессе – мочке лубяных культур. Эти работы имели не только теоретическое, но и большое практическое значение. Ученику Виноградского В.Л. Омелянскому (1867–1928) принадлежат классические исследования по анаэробному разложению целлюлозы и образованию микроорганизмами метана.

Биотехнический период начался с внедрения в биотехнологию крупномасштабного герметизированного оборудования, обеспечившего ведение процессов в стерильных условиях. Особенно мощный толчок в развитии промышленного биотехнологического оборудования был отмечен в период становления и развития производства антибиотиков (время второй мировой войны 1939-1945 гг., когда возникла острая необходимость в противомикробных препаратах для лечения больных с инфицированными ранами). С конца XIX века в ряде стран появились сообщения о возможности получения органических кислот с помощью микроорганизмов, делались попытки наладить их производство. В 1923 г. организовано первое микробиологическое промышленное производство лимонной кислоты, затем были созданы производства молочной, глюконовой и некоторых других органических кислот. На этом этапе они оказались более рентабельными и вытеснили другие химические процессы. Вплоть до 1940 г. производство ряда органических кислот, ацетона, бутанола, пропанола, этилового спирта, глицерина осуществлялось в основном микробиологическими способа-

ми. Впоследствии методы органического синтеза и очистки настолько усовершенствовались, что некоторые из этих веществ начали производить химическим способом. В 1948 г. было показано, что с помощью микроорганизмов можно получать витамин В₁₂, который ни растения, ни животные не синтезируют.

Геннотехнический период (от греч. genesis – происхождение, возникновение, рождение) начался с 1972 г., когда П.Берг со своими сотрудниками в США создали первую рекомбинантную молекулу ДНК. Выяснение механизмов функционирования и регуляции ДНК, выделение и изучение специфических ферментов привело к формированию строго научного подхода к разработке биотехнологических процессов на основе генно-инженерных работ.

Для геннотехнического периода характерны: разработка интенсивных процессов (вместо экстенсивных) на основе направленных фундаментальных исследований (с продуцентами антибиотиков, ферментов, аминокислот, витаминов), создание суперпродуцентов, получение необычных организмов, ранее не существовавших в природе, разработка и внедрение экологически чистых и безотходных технологий.

Объекты биотехнологии многочисленны. Это представители основных групп живых организмов – микроорганизмы (бактерии, вирусы, дрожжи, одноклеточные организмы), растения, животные а также изолированные из них клетки и субклеточные компоненты. Биотехнология базируется на протекающих в этих живых системах физико-химических, биохимических, физиологических процессах, в результате которых происходят выделение энергии, синтез и деградация продуктов, формирование организованных структур.

На начальном этапе своего развития биотехнология в основном пользовалась живыми системами в том виде, в каком они существовали в природе. Следующий шаг – использование традиционных методов селекции (искусственного отбора) микроорганизмов, растений и животных, получение более продуктивных штаммов, линий. В последние годы целенаправленное улучшение свойств живых систем, как объектов биотехнологии, резко ускорилось и расширилось, после того, как с середины 80-х годов были разработаны методы генной инженерии. В 1980-1982 гг. появились методы переноса генов в целые (многоклеточные) животные организмы и почти одновременно – методы переноса генов в растительные клетки и в целые растения. Микроорганизмы, а также клетки, растущие вне организма, после переноса в них новых генов называют *генетически трансформированными клетками*. Трансформированными

можно называть и многоклеточные организмы – но чаще их обозначают как трансгенные животные и растения. Генетический материал переносят в клетки и организмы с помощью разных методов. В микроорганизмы гены вводят в составе кольцевых молекул – плазмид, добавляя их в среду при культивировании. В клетки животных гены вводят либо, добавляя их в среду культивирования, либо впрыскивая (микроинъекция) с помощью шприца или микропипетки.

Особые приемы используют для переноса генов в целые животные организмы. Один из них заключается в том, что очищенные гены впрыскивают в только что оплодотворившиеся яйцеклетки (зиготы) с помощью шприца и микропипетки, кончик которой вводят непосредственно в ядро. Существует подход переноса генов в растения, который состоит в том, что гены вводят в изолированные клетки, лишенные полисахаридных стенок (такие клетки называют протопластами), затем из этих клеток получают целые растения.

14.2. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БИОТЕХНОЛОГИИ

В настоящее время существует несколько направлений биотехнологических производств:

1. Производство препаратов на основе микробиологического синтеза (витамины, антибиотики, ферменты).
2. Культивирование клеток и тканей животных и человека (интерферон, инсулин, моноклональные антитела, гормоны роста, вирусные вакцины).
3. Культивирование клеток и тканей растений (алкалоиды, оксикоричные кислоты, полисахариды).
4. Инженерная энзимология (ферментная технология).

14.2.1. Микробиологический синтез

Микробиологический синтез – получение полезных для человека веществ на основе культивирования микроорганизмов. В процессе своего роста некоторые микроорганизмы способны накапливать в культуральной среде или внутри клетки различные классы соединений.

На основе микробиологического синтеза в настоящее время получают следующие классы соединений: алкалоиды, аминокислоты, антибиотики, антиоксиданты, белки, витамины, гербициды, ингибиторы ферментов, инсектициды, ионофоры, коферменты, липиды, нуклеиновые кислоты, органические кислоты,

пигменты, поверхностно-активные вещества, полисахариды, противоопухолевые агенты, растворители, ростовые гормоны растений, сахара, стероиды, факторы транспорта железа, ферменты, эмульгаторы.

Технология микробиологического синтеза строится на знании свойств микроорганизма-продуцента. Только при создании оптимальных для данного вида микроорганизмов условий можно получить максимальный выход того продукта, который он может синтезировать.

Для выращивания микроорганизмов-продуцентов применяют два способа культивирования — поверхностный и глубокий.

Технология выращивания микроорганизмов *поверхностным способом* заключается в том, что микроорганизмы культивируют на поверхности твердых или жидких питательных сред. В качестве твердых питательных сред используют агаризованные среды или сыпучие субстраты (пшено, ячмень, пшеничные отруби и т. п.). Агаризованные питательные среды стерильно разливают по пробиркам, чашкам Петри, стеклянным флаконам или в матрацы. После засева культуры-продуцента на стерильную питательную среду пробирки или чашки Петри помещают в термостат, где при определенной температуре происходит рост и развитие микроорганизмов. Сыпучие субстраты равномерно распределяют слоем в специальные кюветы, которые после засева посевного материала помещают в растительные камеры. Выращивание микроорганизмов при оптимальных условиях продолжается в течение нескольких дней. После завершения процесса выращивания микроорганизмов выделяют конечный продукт. Процесс выращивания микроорганизмов поверхностным способом заканчивается за определенный период времени и поэтому является периодическим.

Выращивание микроорганизмов *глубоким способом* происходит во всем объеме жидкой питательной среды – в специальном аппарате – ферментаторе. Выращивание микроорганизмов глубоким способом может быть периодическим, полупериодическим и непрерывным (проточным).

Периодический процесс происходит при одновременной загрузке всех компонентов питательной среды и посевного материала в аппарат в начале процесса. Через определенное время аппарат полностью разгружают. Для таких процессов характерно непрерывное изменение физиологического состояния клеток и состава культуральной среды, связанное с жизнедеятельностью микроорганизмов.

Полупериодический процесс отличается от строго периодического тем, что в нем вещества, необходимые для роста и развития микроорганизмов, до-

бавляют в аппарат по ходу культивирования. Аппарат, как и в предыдущем случае, разгружают одновременно. Добавление питательных веществ или других компонентов в ходе ферментации позволяет создать благоприятные условия для жизнедеятельности культуры в различных фазах культивирования. Следует отметить, что в аэробных микробиологических процессах один из субстратов – атмосферный кислород – поступает непрерывно. Так что чисто периодическим является только анаэробный процесс.

Непрерывный процесс характеризуется тем, что подача питательной среды в аппарат и отбор культуральной жидкости из него происходят непрерывно. При постоянной скорости потока в таких системах устанавливается стационарное состояние, которое может сохраняться в течение длительного времени. Концентрация биомассы, субстратов, удельная скорость роста микроорганизмов и другие параметры при этом постоянны.

Понятно, что условия для роста микроорганизмов при периодическом и непрерывном процессе резко различны. При периодическом процессе концентрация питательных веществ с течением времени в среде уменьшается, а содержание продуктов метаболизма увеличивается, что неблагоприятно влияет на жизнедеятельность микроорганизмов. При непрерывном процессе эти два показателя поддерживают на постоянном уровне, что создает наиболее благоприятные условия для роста микроорганизмов.

Технологический процесс микробиологического производства представляет собой совокупность взаимосвязанных технологическими потоками операций, обеспечивающих переработку исходных материалов в готовый продукт. Основные стадии микробиологического синтеза представлены на рисунке 14.1.

Стадия получения посевного материала. Посевным материалом называют чистую культуру микроорганизма-продуцента, размноженную до такого количества (объема), которое необходимо для засева промышленных аппаратов.

На практике применяют в основном штаммы четырех видов микроорганизмов: дрожжей, мицелиальных грибов, собственно бактерий, актиномицетов. Используют также культуры клеток млекопитающих, растений и гибридов.



Рис. 14.1. Основные стадии микробиологического синтеза

К штаммам – продуцентам предъявляются следующие требования:

1. Безвредность для потребителя, производственного персонала, окружающей среды;
2. Возможность роста на дешевых субстратах;
3. Высокая скорость роста и короткий срок накопления искомого вещества;
4. Сверхсинтетическая способность желаемого продукта и низкая – побочных продуктов;
5. Стабильность в продуктивности и к требованиям условий культивирования;
6. Устойчивость к фаговой и другой инфекциям;
7. Желательны штаммы термофилов и ацидофилов (алкалофилов), так как с ними легче поддерживать стерильность производства;
8. Представляют интерес анаэробные штаммы, так как аэробы создают трудности инженерного плана – требуют аэрирования;
9. Образующий продукт должен легко выделяться.

Для получения посевного материала используют исходную культуру продуцента, хранящуюся в центральной заводской лаборатории.

Каждая производственная культура имеет паспорт, в котором указаны ее название (род, вид), коллекционный номер, серия и дата выпуска, средний уровень активности, срок годности. В паспорте представлена характеристика среды для выращивания и хранения культуры. Чтобы свойства культуры-продуцента оставались без изменения, ее надо хранить в соответствующих условиях.

Наиболее распространены следующие способы хранения культур:

Хранение в холодильнике. Это самый простой способ, заключающийся в том, что готовую культуру на агаризованной среде в пробирках помещают в холодильник и хранят при температуре 4 °С в течение 1-2 мес.

Хранение под слоем минерального масла. На твердых средах под слоем стерильного вазелинового масла или парафина можно хранить культуру несколько месяцев. Толщина слоя масла должна быть не менее 1 см. При большей толщине масла может произойти гибель аэробной культуры из-за недостатка кислорода.

Хранение в сыпучих материалах. Суспензию микроорганизмов или спор наносят на предварительно простерилизованный сыпучий материал (почву, песок, глину, зерно) высушивают при комнатной температуре и хранят в стеклянной посуде, закрытой ватной пробкой.

Замораживание и хранение при температуре ниже –20 °С.

Сублимационная сушка. В настоящее время сублимационная сушка является наиболее перспективным способом длительного хранения микроорганизмов. Вначале в культуру микроорганизмов добавляют так называемую защитную среду (сахарозу, бульон), которая предохраняет клетки от инактивации за счет снижения лиофильного взаимодействия воды с клетками, разливают в стерильные ампулы и закрывают стерильными ватными тампонами. Затем проводят быстрое замораживание при температуре –35 –78°С. Ампулы с замороженной культурой переносят в вакуум-сушильный аппарат и подвергают сублимационной (из твердой фазы в газообразную) сушке при комнатной температуре и остаточном давлении 1-10 кПа в течение 25-30 ч. Срок хранения 5-6 лет.

Технология получения посевного материала в цехе чистой культуры. Приготовление посевного материала в зависимости от вида продуцента, его физиолого-биохимических особенностей состоит из нескольких этапов. Исходную

культуру размножают в пробирке в стерильных условиях, при оптимальном составе питательной среды и режиме выращивания (рН, температура, длительность). Выращенную культуру стерильно переносят в колбы с жидкой питательной средой. Перемешивание увеличивает скорость роста культуры, благодаря интенсификации массообмена. На второй стадии выращивания посевного материала готовую культуру из колб стерильно переносят в посевной аппарат (инокулятор). Количество посевного материала в инокуляторе должно составлять 10-12% от объема питательной среды. Третья стадия культивирования осуществляется в посевном аппарате большего объема. Для этого все содержимое малого инокулятора перекачивается в аппарат большего объема. Полученный посевной материал подвергают тщательному микробиологическому и биохимическому контролю, так как от его активности и чистоты зависит дальнейший производственный цикл.

Стадия приготовления питательных сред. Для накопления, выделения, сохранения микроорганизмов, а также для получения биологически активных веществ пользуются питательными средами, которые не только содержат необходимые питательные вещества, но и являются средой обитания микроорганизмов.

Понятие «*среда для культивирования*» включает не только определенный качественный и количественный состав компонентов или отдельных элементов (источники азота, углерода, фосфора, микроэлементов, витаминов и др.), но также и физико-химические и физические факторы (активная кислотность, окислительно-восстановительный потенциал, температура, аэрация и др.). Все эти факторы, взятые вместе и каждый в отдельности, играют существенную роль при развитии микроорганизмов и в проявлении ими отдельных физиологических и биохимических функций. Обычно изменение одного из факторов среды влечет за собой изменение другого.

По физическому состоянию среды можно разделить на три группы: твердые (приготовленные на агар-агаре, желатине или кремниевых пластинах), жидкие и сыпучие (увлажненные отруби, зерно). *По составу* среды делятся на две основные группы: натуральные и синтетические.

Натуральными называют среды неопределенного химического состава, которые включают продукты животного или растительного происхождения. Основой для натуральных сред являются различные части зеленых растений, животные ткани, солод, дрожжи, овощи, фрукты. Подавляющее большинство их используется в виде экстрактов и настоев. На натуральных средах хорошо разви-

ваются продуценты, но они не пригодны для изучения физиологии обмена веществ. На таких средах невозможно учесть потребление отдельных компонентов среды, а также идентифицировать продукты метаболизма из-за сложности и неопределенности их состава. Натуральные среды непостоянны по составу, так как существенно зависят от сырья и условий приготовления. Их используют для поддержания культур микроорганизмов, накопления биомассы и для диагностических целей. Натуральные среды нашли широкое применение в микробиологической промышленности. В состав производственных сред входят вещества, богатые углеводами (кукурузная мука, гидролат, патока, пшеничная мука) и азотом (белковые продукты – соевая мука, жмыхи, кукурузный экстракт).

Синтетические среды – это такие, в состав которых входят определенные химически чистые соединения, взятые в точно указанных концентрациях. Приготавливать синтетические среды следует только на дистиллированной воде. Синтетические среды могут быть довольно простыми и состоять из небольшого числа веществ, а могут быть составлены из большого числа различных компонентов, т. е. быть комплексными средами. Только синтетические среды используются для изучения физиологии и обмена веществ микроорганизмов.

В качестве сырья для приготовления питательных сред используют специально подготовленную воду, которая должна быть биологически чистой, бесцветной, без привкуса и запаха, не должна давать осадка. Сухой остаток воды не должен превышать 1000 мг/л, общая жесткость не должна быть больше 7 мг-экв/л. Слишком жесткая вода замедляет рост микроорганизмов. Содержание вредных примесей в воде не должно превышать следующих значений, мг/л: свинец – 0,1; цинк – 5,0; мышьяк – 0,05; медь – 3,0; фтор – 1,5. Общее число микроорганизмов в 1 мл воды не должно быть более 100.

Источники углерода. Они используются микроорганизмами для синтеза клеточных структур и одновременно служат источником энергии. Самым доступным для микроорганизмов источником углерода из углеводов является глюкоза, однако из-за высокой стоимости ее используют лишь для биосинтеза дорогостоящих метаболитов. Для крупнотоннажных микробиологических производств используют другие, более дешевые углеводсодержащие продукты – различные отходы сельского хозяйства, целлюлозно-бумажной и пищевой промышленности: мелассу, гидролат, крахмал картофельный, кукурузную муку, пшеничные отруби, гидролизаты полисахаридов, молочную сыворотку, солодовое сусло.

Источники азота. В бактериальных клетках азота до 12% в пересчете на сухую биомассу, в мицелиальных грибах – до 10%. Микроорганизмы могут использовать как органические, так и неорганические источники азота. Известно, что бактерии более требовательны к источникам азота, чем большинство микромицетов, актиномицетов и дрожжей. При выращивании биомасс в концентрации 30-40 г/л потребность в добавках азотсодержащих солей обычно не превышает 0,3-0,4% от объема среды. В производственных питательных средах источниками азота могут служить белки, пептиды, свободные аминокислоты. Чаще всего в промышленной ферментации используют кукурузный экстракт, соевую муку или гидролизаты дрожжей.

Из минеральных азотсодержащих веществ наиболее часто применяют аммониевые соли серной, соляной или азотной кислоты. Влияние источников азота на биосинтез зависит не только от самого источника азота, но и от общего состава среды. Существенное значение имеет соотношение азота и углерода в среде - определенное для каждого штамма-продуцента.

Источники фосфора. Фосфор является важным компонентом клетки. Он входит в состав нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других важных компонентов клетки. В качестве источника фосфора широко используются фосфаты аммония, которые получают нейтрализацией фосфорной кислоты аммиаком. Чаще всего применяют аммофос, который представляет собой смесь моно- и диаммонийфосфатов, а также нерастворимых примесей (шлама). Аммофос является источником не только фосфора, но и азота. Ортофосфорная (фосфорная) кислота H_3PO_4 также используется как источник фосфора и для подкисления среды.

Микроорганизмы нуждаются еще в 10 минеральных элементах, но в значительно меньших количествах. Повышенная потребность микроорганизмов в микроэлементах возникает, если целевой метаболит содержит микроэлемент. Так, при биосинтезе витамина B_{12} в состав питательной среды включают кобальт; молибден и бор, которые стимулируют биосинтез тиамина в клетках клубеньковых бактерий; медь присутствует в ряде ферментов.

Другие виды сырья. Помимо основных компонентов питательных сред, в процессах ферментации нередко используют дополнительные виды сырья – предшественники, поверхностно-активные вещества (ПАВ), антибактериальные препараты и др.

Предшественники – синтетические продукты, входящие в состав молекулы целевого продукта и добавляемые в ферментационную среду для интенсификации процесса.

фикации процесса биосинтеза. Например, при биосинтезе пенициллина в культуральную жидкость добавляют в качестве предшественника фенилуксусную кислоту или фенилацетамид, при биосинтезе эритромицина – пропиловый спирт, витамина В₁₂ – 5,6 диметилбензимидазол.

Поверхностно-активные вещества в биологических производствах используют главным образом для пеногашения.

Антибактериальные препараты (фурадонин, фурациллин) иногда добавляют в культуральную жидкость в небольших количествах для поддержания асептических условий.

Флокулянты. В некоторых биотехнологических производствах целесообразно стимулировать флокуляцию (конгломерацию) клеток продуцента, например, для более эффективного фракционирования клеток или с целью удерживания клеток в условиях непрерывной ферментации. Для этого применяют химические флокулянты (хлорид кальция, соли фосфорной кислоты) или синтетические полиэлектролиты, которые могут быть анион- или катионактивные или неионогенные. На выпадающем в осадок фосфате кальция, например, адсорбируются клетки продуцента. Из анионактивных полиэлектролитов используют сополимер акриламида и натриевой соли акриловой кислоты. Катионактивные полиэлектролиты осаждают белковые вещества ферментируемой среды и на них адсорбируются клетки.

Технология приготовления питательных сред. Каждый конкретный микробиологический процесс имеет свои особенности на стадии приготовления питательных сред, что связано с применяемым в данном производстве источником углерода. На рис. 14.2 приведена общая схема приготовления питательной среды.

Растворимые источники углерода (например, сахара) предварительно растворяют в воде, доводя растворы до определенной концентрации в небольших открытых реакторах с мешалками, а затем подают в закрытый реактор-смеситель с плоским дном, снабженным для ввода пара барботажным устройством. Нерастворимые источники углерода тщательно суспендируют в воде в реакторе с мешалкой и переводят суспензию в реактор-смеситель. Крахмалсодержащее сырье предварительно клейстеризуют.

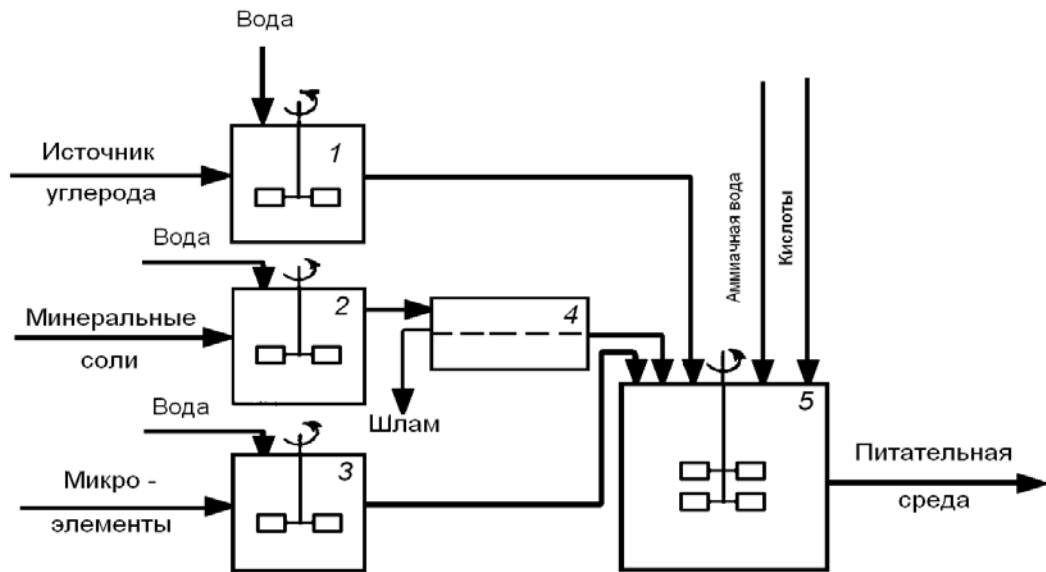


Рис. 14.2. Схема приготовления питательной среды:

1-3 – реакторы; 4 – фильтр; 5 – реактор-смеситель

Минеральные соли растворяют в реакторе с мешалкой, а перед подачей в реактор-смеситель фильтруют для удаления шлама (гипс и другие нерастворимые осадки). Раствор микроэлементов обычно готовится отдельно.

В реакторе-смесителе все поданные в необходимых количествах компоненты тщательно перемешиваются, рН среды доводится до необходимого значения подачей аммиачной воды или кислоты.

Реакторы для приготовления питательной среды должны быть снабжены достаточно мощными мешалками, а также перегородками-отражателями, не допускающими завихрения и вращения жидкости. В зависимости от состава используемой питательной среды выбирают тип перемешивающего устройства как в аппаратах для подготовки различных источников углерода (растворение сахаров, разбавление мелассы, клейстеризация крахмала и т. п.), так и в самом реакторе-смесителе для приготовления питательной среды.

Подготовленная в реакторе-смесителе питательная среда должна быть подвергнута стерилизации. Для обеззараживания питательных сред применяют химическое воздействие (дезинфекцию), воздействие температуры и других физических факторов (ультразвук, ультрафиолетовые лучи, ультрафильтрация). Каждый из этих методов весьма избирателен. В биотехнологии широко применяют термические методы обеззараживания. Для стерилизации питательных

сред используют два метода: при периодическом культивировании – циклический и при непрерывном культивировании – непрерывный.

Циклический метод стерилизации питательной среды очень прост. Эту операцию можно осуществить непосредственно в ферментаторе. При этом среда и оборудование стерилизуются одновременно. Чаще всего используют комбинированный нагрев острым и глухим паром. Острый пар подают в питательную среду, а глухой – в рубашку (или в змеевик). Острый пар поступает в ферментатор через штуцеры для подачи посевного материала, воздуха и для взятия проб. Поэтому вся арматура, соединенная с ферментатором, стерилизуется проходящим острым паром.

При циклической стерилизации поддерживают температуру 121 °С, что соответствует давлению насыщенного пара 100 кПа. Обычно питательные среды выдерживают при такой температуре от 30 до 40 мин. Полный цикл нагревания, выдержки и охлаждения для ферментаторов большого объема достигает нескольких часов.

Длительная тепловая стерилизация приводит к определенным химическим изменениям в составе питательной среды. Некоторые нестойкие к нагреванию соединения разлагаются, что приводит к потере необходимых для микроорганизмов питательных веществ. Другие соединения могут вступать во взаимодействие между собой с образованием продуктов, ингибирующих рост микроорганизмов. Большинство изменений химических компонентов в составе питательной среды может происходить при температурах, более высоких, чем температура стерилизации. Следовательно, эффективная стерилизация при минимальном изменении состава среды может быть достигнута применением более высокой температуры, быстрым нагреванием и охлаждением среды. Поэтому в настоящее время циклический метод применяют для стерилизации среды только в аппаратах малого объема.

Метод высокотемпературной непрерывной стерилизации, используемый на большинстве заводов, дает возможность свести к минимуму ухудшение питательных качеств среды без снижения эффективности самой стерилизации.

Приготовленная в отдельной емкости питательная среда насосом прокачивается через установку непрерывной стерилизации в заранее простерилизованный ферментатор. На рис. 14. 3 представлена схема непрерывной стерилизации в потоке.

Применение более высоких температур, чем при циклической стерилизации, позволяет резко сократить продолжительность выдерживания среды при максимальной температуре, а периоды нагрева и охлаждения осуществить за несколько секунд.

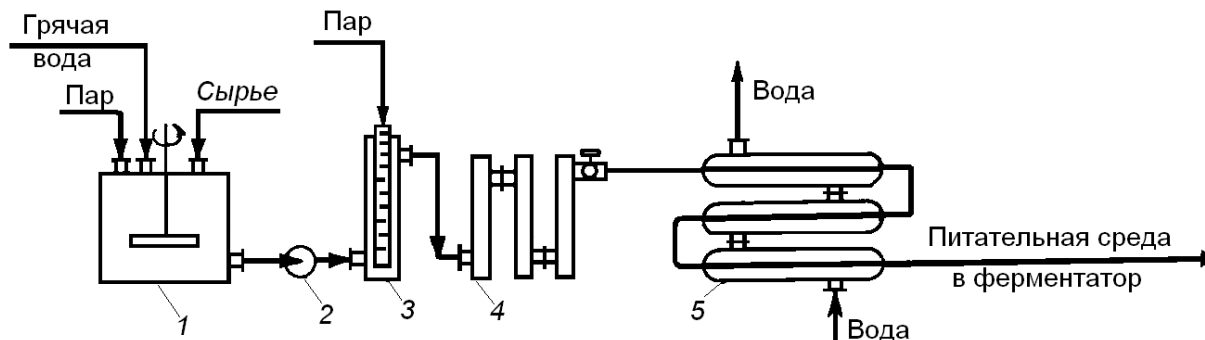


Рис. 14.3. Схема установки для стерилизации питательной среды:

1—емкость; 2—насос; 3 — нагреватель; 4 — выдерживатель; 5 — холодильник.

Культивирование или ферментация. Самый ответственный процесс в микробиологическом синтезе – ферментация. Поэтому аппараты, в которых проходит этот процесс – ферментаторы, являются главным технологическим оборудованием любого микробиологического производства.

Перед заполнением аппарата его моют, проверяют на герметичность. Стерилизуют горячим паром как сам ферментатор, так и систему трубопроводов. Для обеспечения стерильности ферментатора часто применяют предварительную обработку его химическими веществами (этот процесс проводят непосредственно перед обработкой горячим паром). После этого его заполняют стерильной охлажденной питательной средой. Затем по линии посевного материала с помощью стерильного воздуха в ферментатор вводят посевной материал. Перед его подачей температура и pH питательной среды должны быть доведены до оптимальных значений для данной культуры, соответственно регулируют интенсивность аэрации и перемешивания среды. Для предотвращения попадания нестерильного атмосферного воздуха в аппарат давление воздуха над поверхностью жидкости повышают на 20-30 кПа. Во время ферментации автоматически регулируются температура и pH среды, в случае необходимости добавляют раствор кислоты или щелочи.

При получении активных веществ *методом периодической ферментации* различают два этапа.

На первом этапе идет интенсивное размножение культуры. Она проходит через все характерные фазы развития. На этом этапе компоненты питательной среды используются, главным образом, на получение энергии и конструктивный обмен веществ – происходит постепенная ассимиляция источников углерода и азотсодержащих веществ, в среде накапливаются продукты окисления углеводов, например, кислоты. На втором этапе происходит интенсивный синтез нужного метаболита (иногда он идет параллельно процессу роста культуры), наблюдается старение клеток и их автолиз.

Ферментацию прекращают, когда в среде накапливается максимальное количество полезного продукта. Конец ферментации можно определить и микробиологически по морфологическим изменениям клеток продуцента. Окончив ферментацию, культуральную жидкость охлаждают до 10-15° С и перекачивают в резервуары, из которых она постепенно подается на дальнейшую обработку.

Оборудование для реализации процесса ферментации

Ферментаторы представляют собой герметические цилиндрические емкости, объемом от 50 л до 200 м³. Высота ферментаторов в 2-2,5 раза превышает диаметр. Чаще всего их изготавливают из нержавеющей стали. В ферментаторах установлены мешалки турбинного, пропеллерного или другого типа. Диаметр турбины составляет 1/3 диаметра аппарата. В производстве антибиотиков широко распространены ферментаторы с мешалками, под которыми находится кольцевидный или радиальный воздушный барботер. Для поддержания температуры в аппарате имеется двойной кожух или теплообменник типа змеевика. Ферментатор оборудован арматурой и трубопроводами для подачи питательной среды, воды, пара, раствора, регулирующего pH, пеногасителей, воздуха и других материалов. Современные ферментаторы укомплектованы измерительными приборами и регулирующими устройствами. Ферментаторы оборудованы устройствами для пеногашения и смотровыми люками.

Главное требование к аппаратам – это сохранение стерильности, поэтому они должны быть герметичными. Все линии трубопроводов должны быть доступны для обработки горячим паром.

В связи с интенсивной аэрацией и перемешиванием во время ферментации питательная среда образует пену. Это может нарушить стерильность процесса и вызвать потери культуральной жидкости. Для ограничения пенообразо-

вания используют как химические средства (масло, олеиновая кислота, силиконы и др.), так и механические (вращающиеся лопасти в верхней части аппарата, циклоны, струи жидкости и др.). Существуют методы и устройства химико-механического пеногашения.

Конструкции ферментаторов различны. Рабочий объем не превышает 7/10 общего объема. Свободное пространство над поверхностью раствора используется как буферное, где накапливается пена и таким образом предотвращается потеря культуральной жидкости. Исследования показали, что в пенящейся жидкости условия аэрации лучше, чем в плотных растворах, при условии непрерывного перемешивания и циркуляции слоя пены, т.е. при исключении длительного нахождения микроорганизмов вне культуральной жидкости.

К ферментаторам, как главным аппаратам микробиологического синтеза, предъявляются самые высокие требования. Важно иметь полную информацию о ходе процесса, поэтому в ферментаторы вмонтированы приборы – измерители и регуляторы всевозможных параметров. Современный процесс ферментации управляется автоматически по заданной программе с центрального пульта.

Число используемых процессов микробиологического синтеза достаточно велико. В зависимости от вида процесса, применяемых сырья и культуры микроорганизмов различаются и требования к аппарату.

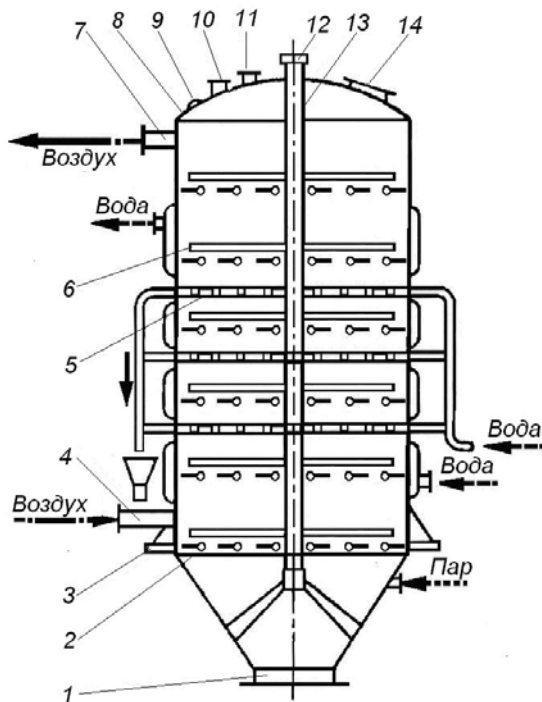
1. Установки для поверхностного культивирования микроорганизмов.

При производстве ферментов и органических кислот до сих пор широко применяется культивирование микроорганизмов на поверхности жидких или сыпучих сред. Культивирование микроорганизмов на сыпучих средах (твердо-фазная ферментация) при производстве ферментов осуществляется в кюветах, а также в различных механизированных установках. Схема одной из современных установок конструкции ВНИИ биотехника для культивирования в слое сыпучего сырья высотой 300—500 мм изображена на рис. 14.4.

Аппарат представляет собой вертикальный сосуд цилиндрической формы с коническим днищем, снабженный рубашкой и змеевиками для охлаждения культуры. Внутреннее пространство разделено на несколько секций горизонтальными перфорированными пластинами. Субстрат перемешивается с помощью лопастных мешалок, установленных в каждой секции на вертикальном валу. Засеянную питательную среду загружают через верхний люк, а готовую культуру выгружают через нижний люк. Культура подается с верхних секций на нижние путем периодического переворачивания перфорированных пластин

на 90° вокруг горизонтальной оси. В каждую секцию под перфорированные пластины поступает стерильный воздух.

Перемешивание сыпучего субстрата в данном аппарате позволяет вести



процесс культивирования в толстом слое субстрата (300 – 500 мм, при выращивании в кюветах – 20 – 30 мм). Это существенно повышает удельную производительность установки. Так, производительность трехсекционного аппарата этой конструкции диаметром 3200 мм 1000 кг готовой культуры в сутки.

Рис. 14.4. Схема аппарата для поверхностного выращивания микроорганизмов:

1 – люк для выгрузки; 2 – валик секции; 3 – опора; 4 – коллектор стерильного воздуха; 5 – змеевик; 6 – лопасть мешалки; 7 – коллектор отработавшего воздуха; 8 – крышка; 9 – бо-бышка манометра; 10 – штуцер; 11 – воздушник; 12 – шестерня привода вала; 13 – вал; 14 – люк для загрузки.

2. Установки для глубинного культивирования.

Аппараты с вводом энергии только газовой фазой. Аппараты для глубинного культивирования микроорганизмов с вводом энергии аэрирующим газом применяются очень давно. Общей чертой всех аппаратов этой группы является отсутствие движущихся элементов; культуральная жидкость перемешивается за счет энергии сжатого воздуха, подаваемого в аппарат через барботер или другое устройство. К ферментаторам с вводом энергии газовой фазой относятся барботажные, барботажно-эрлифтные, колонные и некоторые другие.

Барботажные аппараты. Представляют собой сосуд, в нижней части которого установлено газораспределительное устройство – барботер, предназначенное для подачи аэрирующего воздуха. При необходимости аппарат оснащают теплообменным устройством в виде охлаждающей рубашки. Барботер может быть выполнен в виде тонкостенной трубки или системы трубок, в стенках которых имеются отверстия диаметром 0,3 – 2 мм. Наиболее распространенные типы барботеров изображены на рис. 14.5.

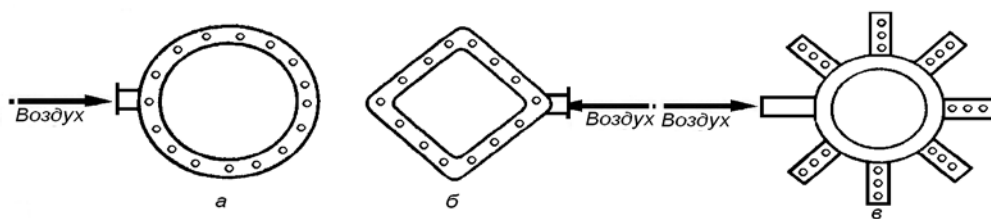


Рис. 14.5. Типы барботеров:

а — кольцевой; б — квадратный; в — лучевой

Основной недостаток барботажных аппаратов — низкая скорость сорбции кислорода [$1\text{—}2 \text{ кг}/(\text{м}^3\text{ч})$]. Этот недостаток частично устраняется при использовании аппаратов колонного типа с большой высотой столба жидкости. В них выше движущая сила процесса массопередачи, увеличена интенсивность микро- и макроперемешивания среды пузырьками воздуха, что приводит к возрастанию скорости сорбции кислорода.

Массообменные характеристики барботажных аппаратов существенно зависят от конструкции газораспределительного устройства и свойств ферментационной жидкости. С целью интенсификации массообменных процессов барботажные ферментаторы оснащают дополнительными элементами; циркуляционными контурами, контактными устройствами и др.

Барботажные аппараты с контактными устройствами. Контактные устройства представляют собой неподвижные элементы различной формы (перегородки, тарелки и т. п.). Они предназначены для увеличения поверхности контакта газовой и жидкой фаз, следовательно, для повышения скорости массопередачи в системе газ — жидкость и жидкость — газ. Интенсификация процесса массопередачи в аппаратах с контактными устройствами достигается за счет дополнительного диспергирования газовых пузырьков, формирования рациональной структуры потоков газожидкостной эмульсии, увеличения длительности пребывания пузырьков газа в жидкости и др.

Аппараты с подводом энергии только жидкой фазой. Среди аппаратов с подводом энергии к жидкой фазе можно выделить три основные группы; ферментаторы с самовсасывающими мешалками; струйные и эжекционные.

Ферментаторы с самовсасывающими мешалками. Ферментаторы этого типа просты по устройству и удобны в эксплуатации. Самовсасывающая мешалка осуществляет одновременно перемешивание культуральной жидкости и

подачу воздуха для аэрации. При этом подача аэрирующего воздуха обеспечивается не путем сжимания, как в барботажных аппаратах, а в результате разрежения, создаваемого во внутренней полости мешалки при ее вращении.

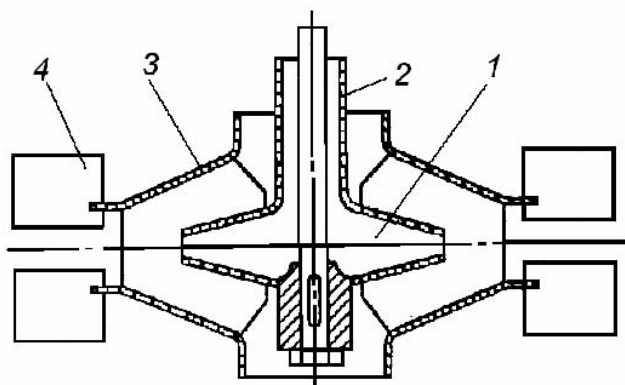


Рис. 14.6. Самовсасывающая мешалка:
1 – воздушная полость, 2 – воздухоподводящий патрубок, 3 – турбина, 4 – лопасти.

На рис. 14.6 изображена конструкция самовсасывающей мешалки, разработанная Иркутским НИИ-химмаш. Во внутренней части имеется воздушная полость с кольцевым соплом, соединенная с воздухоподводящим патрубком. При вращении мешалки лопасти создают поток жидкости в направлении к стенкам аппарата.

При этом в зоне между лопатками и валом возникает область пониженного давления. В результате воздух из атмосферы через воздухоподводящий патрубок поступает во внутреннюю полость мешалки и попадает в ферментационную жидкость, где диспергируется, проходя через зону вращения лопаток.

Струйный ферментатор также можно отнести к аппаратам с подводом энергии к жидкой фазе, так как энергия тратится на работу насоса, который подает жидкость в верхнюю часть аппарата (рис. 14.7). Ферментатор представляет собой колонну, в корпусе которой расположены одна над другой секции, соединенные сливными трубами. Культуральная жидкость из нижней части корпуса подается центробежным насосом в верхнюю часть аэрирующего устройства, выполненного в виде струйного элемента с шахтной головкой. Жидкость падает вдоль стенок шахты, переходящей в коническую трубу, кольцевым потоком. По мере уменьшения поперечного сечения трубы кольцевой поток переходит в сплошной, образуя область пониженного давления, в которую через отверстия в шахтной головке засасывается воздух. Струя аэрированной жидкости падает в верхнюю реакционную камеру, обеспечивая в ней перемешивание, а оттуда через аналогичные переливные устройства – в нижнюю камеру, при этом вновь подсасывается воздух.

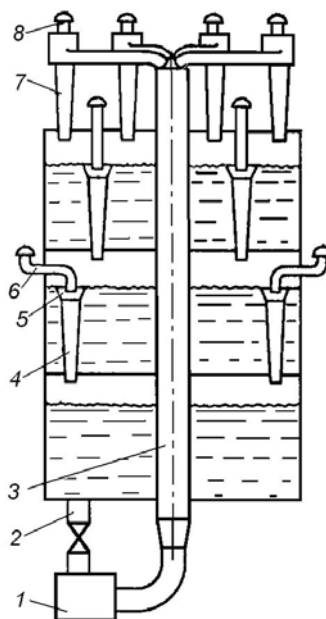


Рис 14.7. Схема струйного ферментатора:

1 – циркуляционный насос, 2 – всасывающий трубопровод, 3 – напорный трубопровод, 4 – струйный элемент, 5, 8 – штуцеры для подачи воздуха, 6 – воздухопровод, 7 – шахтная головка.

Эжекционные ферментаторы. Представляют собой емкость с циркуляционным контуром, включающим насос и один или несколько эжекторов. Культуральная жидкость засасывается насосом из нижней части аппарата и подается в верхнюю часть через сопло, расположенное выше уровня жидкости. Этим достигаются дополнительное перемешивание среды и пеногашение. Аэрирующий воздух засасывается эжектором и диспергируется в культуральной жидкости.

Разработаны многоярусные эжекционные аппараты и аппараты с дополнительными аэрирующими устройствами. Несмотря на простоту конструкции, эжекционные аппараты большой емкости не нашли широкого применения в биотехнологической промышленности из-за низких массообменных характеристик.

Аппараты с комбинированным подводом энергии. В ферментаторах этого типа энергия подводится к жидкой фазе с помощью перемешивающего устройства и к газовой фазе путем принудительной подачи воздуха. Такие аппараты имеют хорошие массообменные характеристики, и в них можно сравнительно легко варьировать режим перемешивания и массообмена. Они наиболее широко применяются в производстве продуктов микробного метаболизма (аминокислот, ферментов, антибиотиков), редко – в производстве кормовых дрожжей.

На рис. 14.8 изображен такой ферментатор объемом 100 м³. Это цилиндрический сосуд с разделенной на секции охлаждающей рубашкой и змеевиками для отвода теплоты, образующейся при росте микроорганизмов. На крышке аппарата установлен электродвигатель мощностью 120/180 кВт с редуктором. На валу установлены четыре мешалки различных типов. Внизу, у самого дна ферментатора, расположена мешалка пропеллерного типа, чуть выше – закрытая турбинная мешалка с криволинейными лопастями и статором, а затем – две закрытые турбинные мешалки с прямыми лопастями. Воздух подается в аппарат принудительно через трубчатый барботер снизу.

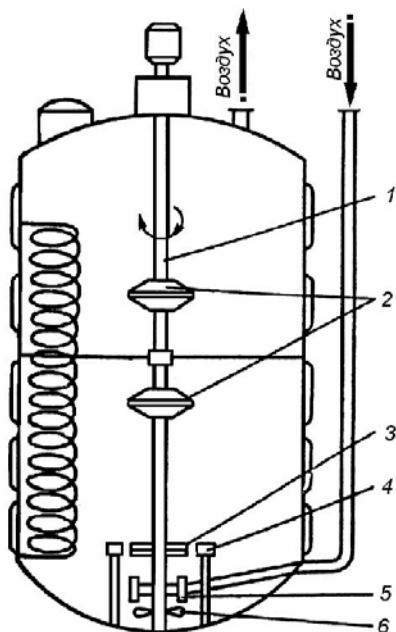


Рис. 14. 8. Схема ферментатора с комбинированным подводом энергии:

1 – вал, 2, 3, 6 – мешалки, 4 – статор, 5 – барботер.

Ферментационная жидкость в таком аппарате перемешивается с помощью мешалки и движущихся вверх пузырьков воздуха, подаваемого через барботер. Мешалки обеспечивают также дополнительное диспергирование воздуха, способствуя увеличению поверхности контакта фаз и коэффициента массопередачи. Изменяя частоту вращения мешалки (в данном аппарате 120 или 180 мин⁻¹) и расход подаваемого воздуха, можно в достаточно широких пределах варьировать скорость массопередачи.

Контрольно-измерительная аппаратура для управления процессом ферментации. Основные достижения в области контроля и управления процессом ферментации в настоящее время связаны с совершенствованием измерительных устройств и широким внедрением микропроцессоров. В соответствии с классификацией измерений, используемых для контроля процесса ферментации, все параметры предлагается разбить на три группы, характеризующие физические, химические и биологические аспекты протекания процесса.

К физическим параметрам относятся расход сред, давление, температура, объем, масса и др. Химические параметры: рН, окислительно-восстановительный потенциал, концентрация газовых фаз в биосуспензии и в газах на выходе биореактора. Биологические параметры: концентрация компонентов питательной среды, целевого продукта, биохимическая активность

культуры (оценка РНК, АТФ и др.) Имеется большое количество промышленных приборных средств, обеспечивающих измерение основных физических параметров с требуемой точностью. Расход входных и выходных потоков контролируется из уравнения материального баланса.

Из химических параметров наиболее удобным является водородный показатель. Промышленные рН метры в настоящее время позволяют выполнять высокочастотные измерения с надежностью 98%.

Для анализа содержания растворенного кислорода обычно пользуются датчиками, содержащими два электрода в электролите, отделенном от потока биосуспензии мембраной из сополимера этилена и пропилена. Недостаток такого датчика, как и любого мембранного, заключается в возможности механического повреждения и загрязнения мембраны. Мембранные датчики используются также для измерения растворенного CO_2 .

Для определения концентрации кислорода в потоке отходящих газов применяются парамагнитные анализаторы. Минимальная погрешность измерений (3%) достигается использованием двух парамагнитных датчиков, установленных в термостатическом сосуде. На один из датчиков подается поток эталонного газа. За рубежом применяются полярографические датчики кислорода. Содержание CO_2 в потоке отходящих газов определяется по величине поглощения инфракрасного светового пучка и методами масс-спектро스코пии.

Биологические параметры наиболее трудно поддаются измерению, поскольку они, в основном, определяются в ходе сложных биохимических реакций. Поэтому для оценки биологических параметров используются косвенные характеристики: вязкость биомассы, оптическая плотность, мутность и др. Для определения концентрации биомассы используют капиллярный вискозиметр с предварительным подогревом и периодической калибровкой эталонным раствором.

Для определения концентрации одноклеточных организмов в культуральной жидкости успешно используются оптические устройства. В частности датчик, позволяющий производить непрерывное измерение оптической плотности биосуспензии в реальном масштабе времени. Отличительной особенностью прибора является возможность автоматического разбавления биомассы с помощью специальной цилиндрической кюветы, содержащей прозрачную трубку с дистиллированной водой. Для измерения диапазона измеряемых концентраций имеется набор съемных кювет. Такие датчики используют для измерения концентрации лимонной кислоты.

Для измерения мутности биосуспензий в ферментаторе устанавливают зеркало, на которое падает световой пучок, переданный от источника света по световому волокну. Отраженный световой пучок поступает на фотоэлемент. Для увеличения точности измерений оценка концентрации производится по разностному сигналу, полученному при различных смещениях зеркала.

Широкое распространение получили датчики концентрации биомассы, основанные на измерении электрических свойств биосуспензии. Принцип работы датчика основан на измерении проводимости суспензии микроорганизмов. Недостатком указанных датчиков является невозможность проведения измерения непосредственно в биореакторе. Для устранения этого недостатка предложено использовать датчик, состоящий из двух помещенных в ферментер цилиндров, внутри которых имеются электроды.

Одним из наиболее перспективных направлений в области разработки контрольно измерительной аппаратуры для управления биосинтезом является создание датчиков с чувствительными элементами, содержащими биологически- активное вещество, так называемых биосенсоров и биозондов. Применение для аналитических целей биосенсоров и биозондов на основе иммобилизованных ферментов, а также целых клеток микробного, растительного и животного происхождения позволяет существенно сократить время анализа и открывает возможность полной автоматизации управления и контроля биотехнологическими процессами. Использование биосенсоров и биозондов наиболее эффективно в ферментативной технологии, клинической биохимии.

Принцип работы биозондов основан на специфических реакциях, в которых участвует биологически активное вещество чувствительного элемента (в качестве биологически активного вещества используют ферменты, многоферментные системы, антитела, органеллы, бактериальные клетки, участки тканей), непосредственно связанное с преобразователем. В результате реакций изменяются один или несколько физико-химических параметров (выделение или поглощение газов O_2 , CO_2 , NH_3 , выделение тепла, изменение электропроводности) и преобразователем вырабатывается соответствующий электрический сигнал. Биосенсоры могут разрабатываться на основе любой ферментативной реакции, сопровождающейся изменением pH, концентрации O_2 , CO_2 , выделением тепла, излучением света и др.

14.2.2. Культивирование клеток и тканей животных и человека

Массовое выращивание клеток животных в культуре является центральным звеном любого технологического процесса, основанного на использовании клеток животных, и в первую очередь производства противовирусных препаратов.

Одним из основных свойств клеточных культур является ограниченная даже при условии постоянного переноса их на свежую питательную среду продолжительность жизни (после 50-100 делений клеточные культуры погибают). Не составляют исключения и такие хорошо переносящие культивирование клетки как фибробласты. Чем моложе возраст источника, из которого получены клетки для культивирования в культуре, тем большее число раз они способны делиться, прежде чем погибнуть. Анэуплоидные клетки (клетки, у которых число хромосом в ядрах не является кратным гаплоидному набору), а также многие линии опухолевых клеток составляют исключение из этого правила.

Клеточные субстраты. В течение многих лет разрабатывались методы выращивания клеток животных в небольших количествах в лабораторных условиях. Однако наладить массовое культивирование таких клеток оказалось не просто. Способ выращивания, характер, используемые среды, методы управления и контроля в значительной степени зависят от типа выращиваемых клеток. Все культивируемые клетки первоначально получают от животных механической или ферментативной дезагрегацией. Тканевые эксплантаты или клетки, помещенные в подходящую среду, развиваются в первичные культуры с "нормальным" (диплоидным) или "ненормальным" (трансформированным или происходящим из опухоли) кариотипом.

Классификация культивируемых клеток представляет определенные трудности. Различают первичные культуры клеток и клеточные линии. В производстве вакцин предпочитают первичные или вторичные культуры; диплоидные клеточные линии и непрерывные (постоянные) клеточные линии.

Первичная культура – это культура, происходящая от клеток тканей или органов, взятых непосредственно из организма. Культура считается первичной до тех пор, пока она не субкультивируется, после чего становится клеточной линией. Постоянная клеточная линия – это клетки, способные субкультивироваться вне организма в течение неограниченного числа пассажей.

Первичные культуры обычно получают трипсинизацией тканей куриных эмбрионов или тканей (чаще всего почек), взятых от других видов здоровых животных. Возраст используемых эмбрионов может значительно различаться и

влиять на выход и жизнеспособность клеток.

Первичные культуры значительно различаются в зависимости от типа ткани и условий выращивания. Некоторые культуры после посева через несколько дней погибают, тогда как другие могут длительно сохраняться без заметных морфологических и биохимических изменений. С момента приобретения такими культурами способности расти при серийных пересевах и до гибели в результате потери такой способности проходит от нескольких недель до нескольких месяцев. Клетки эмбрионального происхождения обычно сохраняют жизнеспособность при культивировании более продолжительный период.

Факторы, влияющие на культивирование клеток. Клетки теплокровных животных являются наиболее прихотливыми к условиям внешней среды. Кроме питательных веществ, для сохранения жизнеспособности, роста и размножения клеток в культуре, а также для выполнения специфических функций требуются определенные физические и химические условия.

Температура является одним из главных условий нормальной жизнедеятельности клеток. К колебаниям температуры особенно чувствительны клетки теплокровных животных. Для нормальных жизненных процессов большинства клеток млекопитающих и птиц оптимальная температура в пределах 36 – 38 °С. Клетки млекопитающих, в отличие от клеток холоднокровных позвоночных и насекомых, имеют более высокий температурный оптимум и несколько хуже хранятся при низких положительных температурах. Крайние температуры обратимости для клеток млекопитающих – 42 °С, а для клеток птиц – 46 °С. Фибробласты оказались более чувствительными к нагреванию, чем эпителиальные клетки. У некоторых клеток млекопитающих, таких как эпителий кожи, температурный оптимум ниже, чем у остальных. Клетки млекопитающих проявляют небольшую способность адаптироваться к повышенной (42,5°С) и пониженной (30°С) температурам. Клетки насекомых хорошо размножаются при 25 °С и в зависимости от индивидуальных особенностей и предшествующей адаптации их оптимум роста может быть при температуре 22–30 °С. Культуры клеток холоднокровных позвоночных выращивают, как правило, при 20–25 °С.

Осмотическое давление среды также является важным фактором, обуславливающим нормальную жизнедеятельность клеток животных в культуре. Определяется оно числом молей осмотически активных частиц (ионов и неионизированных молекул), содержащихся в 1 л раствора (осмолярность). В пита-

тельных средах, как и в жидкостях животного организма, оно определяется главным образом концентрацией неорганических солей и, в первую очередь, хлористого натрия. Однако, органические вещества, особенно низкомолекулярные, например глюкоза, также влияют на осмотическое давление среды. Для клеток млекопитающих нормальное осмотическое давление при 38 °С равно 770 кПа, что соответствует точке замерзания около (– 0,63) °С. Клетки легко переносят колебания осмотического давления в пределах $\pm 10\%$.

Концентрация водородных ионов играет исключительную роль в обеспечении нормального метаболизма клеток. При культивировании клеток млекопитающих и птиц стремятся поддерживать рН среды близким к нейтральному (7,0-7,2), хотя клетки остаются жизнеспособными длительный период при рН 6,8-7,8. Наиболее стойки к изменению рН однослойные культуры клеток. Клетки, растущие в суспензии, весьма чувствительны к отклонению рН за пределы границ оптимального роста. Это объясняется, вероятно, тем, что в однослойной постоянной культуре клетки создают на своей поверхности "микроклимат", который несколько отличается от окружающей питательной среды, в том числе и по величине рН. В постоянно перемешиваемой суспензии условия везде одинаковы: как в околочлеточном пространстве, так и вне его. Доказано, что оптимальный показатель рН среды неодинаков для различных клеточных культур. Для максимального размножения целого ряда перевиваемых клеток оптимальный рН среды является индивидуальным. В целом клетки постоянных линий по сравнению с нетрансформированными предпочитают менее щелочной рН.

Газовая среда. Растворенный кислород имеет ключевое значение в метаболизме клеток. Кислород и углекислота, как и вода, свободно проникают в клетку и выходят из нее по градиенту концентрации. Интенсивность дыхания (потребление кислорода на клетку в единицу времени при определенных температурах и давлении) зависит от вида клеточной культуры. Оптимальный уровень растворенного кислорода для различных линий клеток является неодинаковым и варьирует от 10 до 100% насыщения воздухом.

Потребность в питательных веществах. Клетки животных в культуре сохраняют ту же потребность в питательных веществах и ростовых факторах, что и в организме. Создание условий культивирования, адекватных имеющимся в организме, является важной и в то же время трудной задачей. Требования клеток к факторам среды в значительной мере зависят от типа и свойств культуры. Различают два основных компонента питательных сред: низкомолеку-

лярные соединения (метаболиты, витамины, ионы) и ростовые факторы. В сывороточных средах источником ростовых факторов и многих минорных компонентов является сыворотка крови животных.

Неорганические соли. Потребности клеток в неорганических солях в культуре и в организме практически совпадают. Главными ионами среды являются Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} . Неорганические соли в основном обеспечивают поддержание электролитического баланса и осмотического равновесия среды. Кроме того, ионы могут действовать как регуляторы роста или различных функций клеток. Ионы калия, например, играют важную роль в росте высокодифференцированных клеток сердца, глии и гонад, а ионы кальция - в регуляции митозов. Соотношение ионов Ca и Mg важно для контроля клеточной пролиферации и трансформации *in vitro*. Кроме участия в обмене, кальций играет определенную роль в прикреплении клеток к стеклу и другим плотным субстратам в процессе культивирования на поверхностях. При культивировании в суспензии с целью уменьшения прикреплению клеток друг к другу и стенкам культуральных сосудов в среду не включают солей кальция, а потребность клеток в этом ионе, вероятно, удовлетворяется за счет его присутствия в сыворотке. Бикарбонат обычно включают в среды не только как питательное вещество, но и как буфер. Урожай клеток и скорость их роста зависят от соотношения различных ионов, особенно ионов натрия и калия. Иногда в состав питательных сред включают микроэлементы. Такие элементы, как Fe, Cu, Zn, Co, Mo, в течение многих лет входят в состав некоторых сред. Среди других полезных следовых элементов, обладающих активностью *in vitro*, отмечены Se, S, V, Cr, Al и As.

Аминокислоты. Все среды содержат аминокислоты, но количество их и соотношение варьирует в широких пределах. Аминокислоты необходимы как строительные блоки белкового синтеза, а также как источник энергии. Для роста и размножения широкого спектра клеток млекопитающих требуются по меньшей мере 13 аминокислот. Кроме 8 аминокислот, необходимых организму (изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, триптофан и валин), клетки млекопитающих для размножения в культуре нуждаются еще в пяти аминокислотах: аргинине, цистине, глутамине, гистидине и тирозине. Некоторые необходимые аминокислоты (гистидин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, валин) могут быть заменены соответствующими кетокислотами, которые с помощью различных клеточных трансаминаз превращаются в ами-

нокислоты, подобно тому, как это происходит в организме. Необходимость присутствия в среде пяти аминокислот, не требующихся для целого организма, вызвана различными причинами и связана, прежде всего, с их ограниченным синтезом клетками как в организме, так и в культуре.

Витамины. Для роста в культуре клетки нуждаются в восьми витаминах группы В: никотинамиде, тиамине, пантотенате, пиридоксине, рибофлавине, фолиевой кислоте, холине и инозитоле. Большинство из них являются кофакторами энзимов. Клетки растут с максимальной скоростью, если концентрация этих витаминов в среде не ниже 10^{-7} - 10^{-8} г/мл. В состав многих сывороточных сред не входит биотин. Однако при культивировании диплоидных фибробластов человека его присутствие в среде необходимо.

Витамин С, стабильный лишь в кислых растворах, включают в некоторые среды преимущественно для обеспечения окислительно-восстановительного потенциала, например, вместе с глутатионом и цистеином.

Жирорастворимые витамины в последнее время, как правило, не включают в состав питательных сред. Однако витамин А и его аналоги имеют важное значение для дифференциации клеток и стабильности мембран. Витамин Е используют, в основном, как антиоксидант.

Углеводы. При обычных условиях выращивания клетки получают энергию главным образом за счет гликолиза углеводов. Хотя энергетическая потребность клеток обеспечивается в определенной степени за счет аминокислот и α -кетокислот, они не могут заменить углеводы.

В сыворотке крови взрослых животных основным углеводом является глюкоза, а эмбрионов млекопитающих – фруктоза. В качестве энергетического материала для культивирования клеток чаще всего используют глюкозу. Глюкозу более или менее эффективно можно заменять другими углеводами (фруктозой, лактозой, галактозой, маннозой и мальтозой). Диплоидные клетки человека приблизительно в одинаковой степени утилизируют глюкозу, маннозу и в меньшей степени – фруктозу и галактозу.

Липиды. При обычных условиях культивирования клетки содержат небольшое количество липидов. Большинству нетрансформированных клеток требуются жирные кислоты. Многие синтетические среды не содержат липидов, и культивируемые в них клетки обеспечивают свою потребность главным образом за счет липидов сыворотки. Жирные кислоты, стероиды, фосфолипиды и многие другие метаболиты попадают в сывороточные среды с сывороточны-

ми белками, которые могут связывать их в высоком соотношении (например, с бычьим сывороточным альбумином 9:1). Поэтому сыворотка является прекрасным источником липидов для культивирования клеток в минимальной среде, не содержащей липидов. Белки сыворотки, с одной стороны, могут освобождать в среду полезные жирные кислоты, а с другой – связывать образующиеся в культуре и являющиеся ингибиторами роста клетки. Жирные кислоты могут поступать в связанной форме с бычьим сывороточным альбумином (олеиновая кислота) или с диализованной эмбриональной сывороткой (линолевая кислота).

Гормоны и факторы роста. Все клетки в культуре нуждаются во многих гормонах и ростовых факторах, которые обеспечивают прохождения клеточного цикла и синтетических процессов. Обычно для выращивания эпителиальных клеток в бессывороточные среды включают инсулин, выполняющий многие функции, и кортизол или его синтетический аналог дексаметазон. Многие бессывороточные среды содержат 10 факторов роста и гормонов, в том числе трансферрин, связывающий железо, и кроме того, бычий сывороточный альбумин, связывающий жирные кислоты.

К ростовым факторам относят вещества, как правило, пептидной природы, обладающие способностью стимулировать пролиферацию клеток непосредственно или в совокупности с другими факторами. Факторами роста называют белки, которые индуцируют пролиферацию, находясь вне клетки и взаимодействуя с ее поверхностью. Прототипом этой группы молекул является фактор роста из тромбоцитов. В нее также входят эпидермальный фактор роста, *a*- и *b*-трансформирующие факторы роста, фактор роста фибробластов, инсулин, соматомедины (инсулиноподобные факторы роста), трансферрин и др. Их действие имеет обратимый характер. Они не обладают специфической мутагенной активностью. В физиологических условиях синтезируются нормальными клетками. Например, основным источником эпидермального фактора роста являются слюнные железы.

Питательные среды и солевые растворы. Питательные среды должны обеспечивать необходимые для роста клеток физико-химические условия и снабжать их питательными веществами для синтеза клеточной биомассы и продуктов.

Успех приготовления клеточных культур зависит от качества материалов, содержащихся в питательной среде и вносимых при посеве. По количеству и качеству компонентов питательные среды для тканевых культур значительно различаются между собой. Они могут состоять из компонентов, химический со-

став которых точно известен. Такие среды называют синтетическими. Однако, в большинстве случаев применяют синтетические среды не как таковые, а в смеси с сывороткой или другими биологическими продуктами, химический состав которых неизвестен. Основу любых питательных сред составляют растворы неорганических солей. Питательные среды различаются между собой не только по содержанию пищевых субстратов, но и по содержанию неорганических солей. В одних случаях они обеспечивают клональный рост одиночных клеток, в других – массовое размножение клеток, в третьих – поддержание жизнеспособности выросших (неделящихся) клеток. В соответствии с такой классификацией питательных сред степень их питательной ценности существенно меняется. Среда для кратковременного поддержания жизнеспособности клеток (поддерживающие среды) имеют более простой состав, чем для длительного размножения (ростовые среды). Их состав может также зависеть от характера культивируемых клеток и способа выращивания. Качество питательных сред определяется в первую очередь степенью очистки воды и стандартностью отдельных компонентов. Высокое качество воды является наиболее важным требованием, предъявляемым к компонентам питательной среды. Для приготовления питательных сред питьевую воду обрабатывают следующим образом: 1) очищают от органических материалов ультрафильтрацией или обратным осмосом; 2) проводят деминерализацию ионообменным способом или дистилляцией; 3) хранят при 80–90 °С для предотвращения бактериального роста. Среда должна быть приготовлена из реактивов наивысшей чистоты.

По количеству компонентов все питательные среды можно разделить на простые и сложные. Уменьшение числа компонентов до минимума, необходимого для обеспечения роста клеток, привело к созданию так называемых минимальных сред, к которым относится среда, предложенная Иглом. Она является наиболее простой. В ее состав входят 13 аминокислот, 8 витаминов, глюкоза и 6 неорганических солей. Набор 13 аминокислот, входящий в состав среды Игла, считается минимальным для большинства культур клеток млекопитающих. Кроме среды Игла, на практике широко применяют среды 199, DMEM, RPMI-1604 F-2, которые различаются между собой по качественному составу. Для массового культивирования клеток часто применяют среду 199. В состав этой весьма сложной среды входят почти все аминокислоты, витамины, некоторые предшественники нуклеиновых кислот. Дополнительные факторы роста, ис-

точники липидов и неорганические соли. Дополненная сывороткой, она может поддерживать рост диплоидных клеток длительный период, а размножение постоянных клеточных линий – неограниченное время. При работе с "капризными" культурами клеток, а также первичными культурами лейкоцитов и линиями лимфобластоидных клеток предпочитают пользоваться средой RPMI-1604 с сывороткой. Культуры гибридных клеток, как правило, выращивают в среде RPMI-1604 или модифицированной среде Игла, дополненных эмбриональной сывороткой.

Сыворотка содержит более 1000 различных белков и других веществ. Она является поставщиком ряда незаменимых низкомолекулярных питательных веществ, в том числе пептидных факторов роста и гормонов, является носителем лабильных и водонерастворимых питательных веществ, факторов адгезии, ингибиторов протеаз и токсинов, повышает буферность и вязкость среды. К недостаткам сыворотки относят: вариабельность состава (отдельные серии не обладают достаточной питательной ценностью и даже токсичны); частая контаминация вирусами, микоплазмами, бактериями и грибами; ее присутствие затрудняет оценку питательной ценности среды как таковой и очистку конечного продукта; высокая стоимость и периодическая дефицитность. Сыворотка часто содержит антитела и специфические ингибиторы вирусной репликации. Очень трудно получить большое количество сыворотки постоянного качества и постоянного состава, особенно эмбриональной. Для обогащения питательных сред используют сыворотки различного происхождения. Наиболее широко применяют сыворотку крупного рогатого скота.

Обычно пользуются нативными или инактивированными сыворотками. Тепловая инактивация (56°C, 30 мин) разрушает комплемент, а также случайно попавшие микоплазмы и некоторые вирусы, это снижает и ростовые качества сыворотки, одновременно повышая стабильность при хранении. Непрогретая сыворотка менее стабильна, и ее следует хранить при (– 20)°C.

Кроме сыворотки, к числу природных ингредиентов сред относят различные белковые гидролизаты, которые являются источником аминокислот и других идентифицированных факторов роста клеток. К наиболее известным и распространенным из них относится гидролизат лактальбумина, получаемый при ферментативном гидролизе белка молока. Среду, состоящую из солевого раствора (Хенкса или Эрла), гидролизата лактальбумина (обычно 0,5%) и сыворот-

ки крови (5-10%) успешно используют для выращивания первичных культур различных тканей млекопитающих.

С целью сведения к минимуму возможности контаминации клеточных культур и сохранения максимального ростового потенциала клеток при массовом культивировании применяют различные методы контроля.

Среда, сыворотка, растворы антибиотиков, трипсина, применяемые добавки должны быть проверены на загрязненность бактериями, микоплазмами и вирусами. Среду и сыворотку, кроме того, проверяют на осмолярность, пирогенность и ростовые свойства. Желательно, чтобы ростовая среда перед стерилизацией и хранением не включала сыворотку и глютамины. Ростовую среду хранят на холоде до завершения контроля. Хорошим контролем стерильности ростовой среды является хранение при комнатной температуре без антибиотиков параллельно с проверкой на ростовые свойства и присутствие микоплазм. Ростовую среду на загрязненность микоплазмами обычно проверяют путем 4-х кратного пассирования контрольных клеток в новой среде, а затем клетки исследуют на наличие микоплазм.

Одной из наиболее ответственных стадий в приготовлении сред является стерилизация. Термостабильные среды стерилизуют автоклавированием. Этот метод дешев и при соблюдении условий очень эффективен. В результате автоклавирования среда может несколько измениться, но эти изменения не всегда вызывают нежелательный эффект. При стерилизации сред паром под давлением, возможно, происходит частичное разрушение органических компонентов. Однако, это может компенсироваться за счет образования комплексов, полезных для роста клеток. Термолабильные компоненты среды (сыворотка, бикарбонат натрия, глютамин и др.) стерилизуют фильтрованием и добавляют перед использованием среды. Несмотря на положительный опыт применения автоклавированных сред, многие исследователи для стерилизации предпочитают пользоваться фильтрованием через стерилизующие мембранные фильтры.

Из-за ограничений при хранении жидких сред все большее внимание привлекают среды, изготавливаемые в виде сухих порошков. В настоящее время сухие среды готовят смешиванием компонентов с помощью шаровых мельниц. После растворения сухие порошковые среды поддерживают рост клеточных культур не хуже, чем среды, приготовленные традиционным способом.

Дезагрегация тканей и приготовление однослойных первичных культур клеток. Первичные культуры клеток широко применяют при выделе-

нии и культивировании вирусов, разработке средств, методов диагностики и специфической профилактики вирусных болезней и получении биологически активных веществ, а также в изучении биологии клеток.

Первичные культуры из нормальных тканей безопасны в онкогенном отношении и в ряде случаев обладают более высокой чувствительностью к вирусам по сравнению с клеточными линиями. В настоящее время, несмотря на имеющиеся недостатки (необходимость постоянно иметь источники тканей, особенно для крупномасштабного культивирования, относительная трудность процессов приготовления и возможная контаминация вирусными и другими агентами), их продолжают широко использовать для получения противовирусных препаратов и биологически активных веществ в медицине и ветеринарии.

Приготовление первичных культур клеток включает: получение ткани, выделение клеток, выращивание однослойной культуры.

Выбор источника и отбор ткани. Для получения первичных культур клеток используют различные ткани эмбрионов и животных постнатального периода. Чаще всего это ткани и органы эмбрионов или молодых животных. Эмбриональные ткани имеют ряд преимуществ перед тканями взрослых животных. Риск контаминации культур клеток вирусами и другими агентами сведен к минимуму, они легче подвергаются дезагрегации, а клетки лучше прикрепляются к субстрату и обладают высокой потенцией к размножению и при оптимальных условиях начинают делиться уже в первые сутки, быстро формируют монослой, тогда как многие ткани взрослых животных растут в этих условиях более медленно.

Для приготовления первичных культур в вирусологической практике чаще используют ткани почек и реже – других органов. Кроме того, широкое применение получили первичные культуры клеток куриных эмбрионов.

Извлеченные из организма органы и ткани помещают в стерильные сосуды с охлажденными (4-10°C) солевыми растворами, содержащими антибиотики (200 ЕД/мл пенициллина, 200 мкг/мл стрептомицина, 100 мкг/мл гентамицина, или 100 мкг/мл канамицина), в некоторых случаях добавляют фунгицидные препараты (нистатин, фунгизон).

Перед дезагрегацией ткани механически измельчают. Период времени между взятием ткани и ее дезагрегацией должен быть минимальным. При необходимости измельченную ткань можно хранить в охлажденном солевом рас-

творе или питательной среде, однако, при этом выход жизнеспособных клеток существенно снижается: через сутки – на 10-21%, через 2-3 суток – на 30-50%.

Дезагрегация тканей. Поскольку в тканях межклеточные взаимодействия в основном обусловлены белками и двухвалентными катионами, для дезагрегации тканей и выделения клеток используют соответственно протеолитические ферменты и хелатные агенты, а также их соединения.

Ферменты для дезагрегации тканей. Для выделения клеток обычно используют трипсин и реже – другие ферменты.

Трипсин (0,1% - 0,3%) – протеолитический фермент поджелудочной железы. Наибольшая активность проявляется при pH 8,0. Порошковый коммерческий препарат трипсина, применяемый для выделения клеток в виде растворов, представляет собой фактически смесь протеаз, нуклеаз, липаз и полисахаридов. Рабочий раствор готовят, растворяя трипсин в сбалансированном солевом растворе при pH 7,2-7,6. Растворы трипсина или других ферментов стерилизуют фильтрованием, используя с этой целью мембранные фильтры (диаметр пор 0,2-0,45 мкм).

При использовании высоких концентраций и длительной экспозиции с тканями трипсин повреждает мембраны и разрушает клетки. Для прекращения действия фермента на диссоциируемую ткань применяют сыворотку крови. Она содержит ингибиторы трипсина, которые быстро его нейтрализуют.

Коллагеназа (0,01% - 0,15%) – специфический фермент, способный разрушать коллаген. В частности, одна из коллагеназ микробного происхождения гидролизует в коллагене связи между пролином и другими аминокислотами и действует, прежде всего, на межклеточный матрикс и меньше – на клеточную мембрану.

Проназа (0,25 - 0,5%) – коммерческий препарат, содержащий группу ферментов *Streptomyces griseus*. Она по сравнению с любой из протеаз обладает более широкой субстратной специфичностью, действуя быстрее, и лучше разделяет ткани на отдельные клетки, чем трипсин. Выделенные клетки обладают выраженной адгезивной и пролиферативной способностью.

Для дезагрегации тканей иногда применяют различные сочетания ферментов: смесь трипсина и коллагеназы, трипсина и проназы.

Хелатные агенты (версен, цитрат натрия, глицерофосфат и др.) – вещества, связывающие двухвалентные катионы и тем самым разрушающие межклеточные связи, применяют для выделения клеток из тканей. Действие их по

сравнению с протеолитическими ферментами менее эффективно. Однако хелатные вещества являются перспективными, так как имеют стандартный состав и активность, не содержат биологических контаминантов. В отличие от протеолитических ферментов эти вещества не инактивируются сывороткой.

Методы дезагрегации тканей. Механическую дезагрегацию тканей применяют редко. Их можно дезагрегировать с помощью режущих инструментов гомогенизатора, вибрационной установки или продавливанием через механическую сетку. Измельчение ткани при помощи острых инструментов обычно предшествует обработке ферментами и хелатными веществами. Ферменты проникают в неповрежденную ткань по мере переваривания межклеточного вещества. Даже такие низкомолекулярные вещества, как версен и натрия цитрат, проникают в ткань сравнительно медленно. Для увеличения поверхности контакта диспергирующего раствора с субстратом пользуются методом механического измельчения ткани. Перемешивание измельченной ткани в процессе дезагрегации также значительно ускоряет выделение клеток.

Несмотря на применение различных способов и ферментов для диссоциации тканей, трипсинизация остается общепринятым методом, хотя и имеет ряд отрицательных свойств (слабое и недостаточно полное переваривание ткани, частое образование слизистого осадка).

Метод тепловой трипсинизации. К измельченной и промытой ткани добавляют 0,25%-ный раствор трипсина (рН 7,2-7,6) в соотношении 1:3 - 1:10 и перемешивают на магнитной мешалке. Температура используемого раствора трипсина может варьировать от комнатной до 37°C. Скорость перемешивания ткани подбирают так, чтобы не было вспенивания и разбрызгивания жидкости. Каждые 10-30 мин раствор трипсина с клетками сливают, а к оставшейся ткани добавляют свежую порцию трипсина. Циклы трипсинизации повторяют несколько раз до полного истощения ткани (дробный метод).

Первый слив раствора трипсина обычно не используют, так как в нем содержится большое количество поврежденных клеток и эритроциты. Полученную суспензию клеток (второго и последующих сборов) центрифугируют 10 мин, предварительно добавив 2-4% сыворотки для нейтрализации трипсина. Надосадочную жидкость удаляют, а к осадку клеток добавляют ростовую среду, ресуспендируют и фильтруют через 2-4 слоя марли. После фильтрации определяют концентрацию клеток, разбавляют суспензию до необходимой кон-

центрации ростовой среды и рассеивают в культуральные сосуды).

Метод холодной трипсинизации заключается в том, что после первой экстракции клеток к ткани добавляют свежую порцию раствора трипсина, охлажденного до 4°C, и перемешивают на магнитной мешалке в течение ночи при температуре 4-8°C. В результате такой обработки происходит практически полная дезагрегация ткани.

Выращивание однослойных первичных культур. Культуры клеток выращивают обычно в специальной культуральной стеклянной или пластиковой посуде, предназначенной для роста клеток в монослое. После эксплантации клеток на стекле наблюдается период покоя, в течение которого клетки прикрепляются к субстрату, распластываются на его поверхности, адаптируются к условиям существования и готовятся к делению. Затем начинается фаза размножения клеток (фаза логарифмического роста). Размножаясь, клетки размещаются в один слой на поверхности субстрата и при полном покрытии его контактируют между собой и прекращают деление (стационарная фаза). Клетки монослоя могут сохранить жизнеспособность до 20 дней и более (в зависимости от вида клеток и состава питательной среды). Затем наступает старение и гибель клеток. Скорость размножения клеток в культуре зависит от вида исходной ткани, возраста животного, качества и pH среды, количества клеток, температуры культивирования, а также от степени повреждения в момент выделения из ткани.

Однослойные культуры можно получить только при посеве определенного количества клеток на единицу поверхности сосуда. Недостаточное и чрезмерное количество клеток тормозит рост культуры. Для культур клеток из разных тканей оптимальная посевная концентрация клеток находится в пределах $2-5 \cdot 10^5$ /мл.

Основные системы промышленного культивирования клеток животных

Системы массового культивирования клеток животных раньше технологически применялись лишь в производстве вакцин (в первую очередь противоящурных) и интерферона. Существенные изменения технологии массового культивирования клеток теперь обусловлены широким внедрением постоянных линий клеток (в том числе с клонированным ДНК) в биотехнологических процессах. Тип клеток-продуцентов и требования, предъявляемые к конечному продукту, являются главными факторами и при выборе промышленной технологии.

С инженерной точки зрения культуры, в которых клетки окружены жидкой средой, считают глубинными. Принципы техники глубинного культивирования обычно применимы к типам клеток животных, которые растут на поверхности твердого субстрата и в суспензии.

Различают *статические и динамические системы* глубинного культивирования. Первые характеризуются отсутствием перемещения культуральных сосудов и их содержимого в процессе культивирования (пробирки, флаконы, матрасы, многоярусные поддоны, статические суспензии). Под вторым подразумевают движение культуральных сосудов (вращающиеся пробирки, бутылки, "колонны" со стеклянными трубками, многопластинчатые культиваторы) или питательной среды в процессе выращивания (многопластинчатые культиваторы, культиваторы с различными наполнителями: бусы, мембраны, диски, микроносители и перемешиваемые суспензии). Системы статического глубинного культивирования применяют при небольших объемах культуральных сосудов.

При промышленном культивировании клеток животных различают многоэлементные процессы и процессы в единичном оборудовании. Первое название относится к системам, увеличение производительности которых достигается путем простого увеличения числа культуральных сосудов.

Расширение масштабов производства за счет культивирования в единичном оборудовании достигается увеличением размеров культуральных сосудов (культиваторов) без заметного прироста их количества. При этом геометрическое подобие культуральных сосудов, как правило, изменяется.

Увеличение масштаба производства путем увеличения количества однотипных культуральных сосудов является практическим методом многократного повторения, тогда как масштабирование, сопровождающееся изменением размеров установки, считается технологическим методом. Наилучшей системой для масштабирования и оптимизации условий культивирования является суспензионная культура.

Клетки, рост которых зависит от прикрепления к поверхности плотного субстрата, можно выращивать в трех типах систем единичного оборудования:

1. Система статических плоскостенных сосудов, эволюционирующая в установки, содержащие множество пластин, расположенных параллельно (рис. 14.9). Эти пластины могут быть статичными или подвижными.

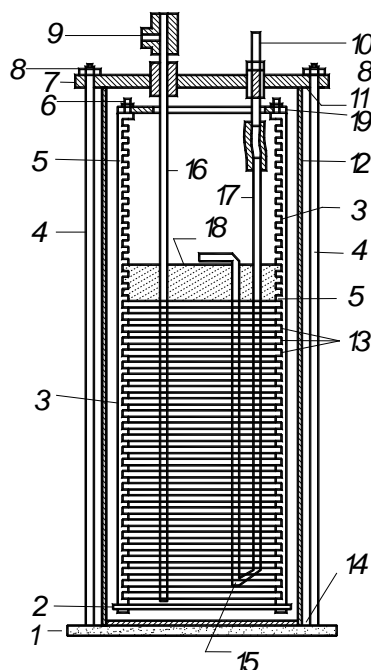


Рис. 14.9. Схема многопластинчатого культиватора:

1-основание; 2-дно; 3-желобки ;4-стягивающий стержень; 5-опорная гайка; 6-гайка опорной стойки; 7-крышка; 8-гайка; 9-отверстие для отвода газовой смеси; 10-отверстие для подачи газовой смеси; 11-кольцевая прокладка; 12-цилиндрический сосуд; 13-стеклянные пластины; 14-амортизатор; 15-воздушный насос; 16-трубка для подачи образцов; 17-трубка для подачи воздуха; 18-культуральная среда; 19-крышка опорной стойки.

2. Система вращающихся емкостей, преобразовавшаяся в ряд культиваторов, содержащих массу трубок и функционирующих аналогично исходной системе единичного оборудования.

3. Основана на выращивании клеток в культиваторах на пластиковых пленках. Кроме того, известны еще две дополнительные системы. Одна из них предполагает выращивание клеток на внешней или внутренней поверхности синтетических микрокапилляров – полых волокон (наружный диаметр 300 мкм), уложенных в виде параллельно ориентированных слоев. Другая представляет собой культиватор, заполненный насадочными элементами (стеклянные бусы, кольца, губки, и т.п.), размер и форма которых широко варьирует (рис. 14.10).

Различают замкнутые (циклические) и открытые системы культивирования. В замкнутых системах концентрация питательных веществ по мере культивирования снижается и накапливаются продукты метаболизма. Открытые характеризуются непрерывным или периодическим обновлением среды.

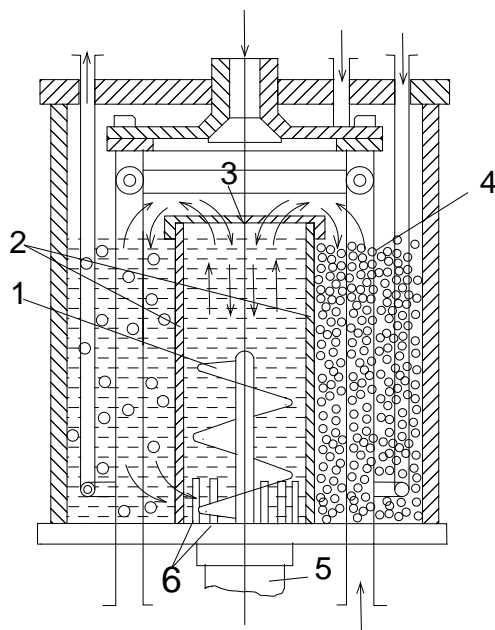


Рис. 14.10. Схема реактора насадочного типа (в качестве элементов насадки использованы стеклянные шарики):

1 –винтовой насос; 2 – направляющий цилиндр; 3 – сетка; 4 – пространство между стенками цилиндра и сосуда; 5 – приводное устройство от мотора; 6 – щелевидные отверстия.

Культивирование клеток на плотных поверхностях. Для роста большинства культур клеток необходима твердая поверхность, где клетки прикрепляются и размножаются. Такие клетки принято называть поверхностно- или субстрат-зависимыми. К ним относят первичные культуры клеток, линии диплоидных клеток и большинство постоянных клеточных линий.

Для поддержания роста клеток в качестве плотного субстрата используют различные вещества, в том числе стекло, сталь, титан, различные пластики (полистирол, меланекс, поликарбонаты), углеводные полимеры (целофан, сефадекс) и др. Многие из них перед применением покрывают сывороткой, белком или полимерами.

Рост поверхностно–зависимых клеток в любых культуральных системах происходит только после их прикрепления к твердому субстрату. Процесс прикрепления многоступенчатый и включает: адсорбцию факторов прикрепления на культуральной поверхности, контакт с ней клеток, прикрепление и распластывание клеток на культуральной поверхности. Прикрепление клеток связано с двухвалентными катионами и гликопротеинами, адсорбированными на культуральной поверхности, которая должна быть гидрофильной. Если белок и двухвалентные катионы отсутствуют, клетки прикрепляются к культуральной

поверхности непрочно, только за счет неспецифической адсорбции.

Наиболее оптимальным методом культивирования клеток на твердых поверхностях, является культивирование с использованием микроносителей. Этот метод был предложен в 1961 г Ван-Везелем. Гранулы микроносителя изготавливают из природного полимера глюкозы – декстрана или какого-либо синтетического полимера. Диаметр их от 50 мкм до нескольких сотен микрометров.

Микроносители суспендируют в питательной среде. Затем добавляют клетки, которые прикрепляются к микроносителю, размножаются и покрывают всю поверхность гранул. Поскольку клетки растут на поверхности гранул, взвешенных в толще жидкой питательной среды, система на микроносителях, по сути, представляет собой суспензионную культуру. Этот метод наиболее полно отвечает требованиям крупномасштабного культивирования поверхностно-зависимых клеток, обеспечивает равномерные условия культивирования, контроль основных параметров среды, визуальное наблюдение за ростом клеток и высокую производительность.

Основные требования, предъявляемые к микроносителям следующие: поверхность их должна нести умеренно положительный заряд; в разных партиях микроносителя не должно быть колебаний в плотности заряда. Плотность вещества, из которого изготовлены микрогранулы, должна быть в пределах 1,02–1,04 г/см³. В этом случае они легко поддерживаются в суспензии при небольшой скорости перемешивания.

Для того, чтобы снять выросшие клетки с микрогранул с целью дальнейшего пассирования или использования, применяют протеолитические ферменты (трипсин, проназу, коллагеназу), механические способы или сочетают оба метода. Клетки, выросшие на микроносителях, хорошо сохраняются на микрогранулах в замороженном состоянии при температуре жидкого азота. После оттаивания они остаются прикрепленными, что облегчает адаптацию к нормальным условиям при размножении.

Культивирование клеток в суспензии. В суспензионной культуре способны размножаться только постоянные клеточные линии и то, как правило, после адаптации к условиям культивирования. Большинство из них относится к «ненормальному» типу клеток.

Суспензионные культуры готовят из однослойных в фазе логарифмического роста. Клетки осторожно отделяют от стекла с помощью диспергирующих растворов или реже – механическим способом. С целью предотвращения

агрегации клеток и прикрепления их к стеклу на верхней границе жидкости, приводящей в конечном счете к гибели культуры, в среду добавляют кристаллический трипсин в концентрации 10-50 мкг/л.

После адаптации клеточной линии к росту в суспензии и соблюдении стандартных условий выращивания клетки размножаются практически с постоянной скоростью.

Культуры клеток – продуценты интерферона. Способностью к биосинтезу интерферона обладают клетки всех позвоночных животных. Различают три класса интерферонов: *лейкоцитарный или α -интерферон*, получаемый в культуре лейкоцитов, которые для этой цели выделяют из крови доноров; *фибробластный или β -интерферон*, для получения которого используют культуру куриных фибробластов; *иммунный или γ -интерферон*, биосинтез которого осуществляется в сенсibilизированных Т-лимфоцитах при повторном контакте с митогенами, бактериальными и вирусными антигенами, антисыворотками против поверхностных детерминант лимфоцитов. Все эти классы отличаются один от другого в антигенном отношении, а каждый подразделяется на множество видов (известно 18 видов интерферона). Интерфероны обладают антивирусным, иммуномодулирующим, и антипролиферативным действием. Установлено, что γ -интерферон обладает значительно более выраженным иммуномодулирующим и антипролиферативным действием, чем α и β – интерферон.

В настоящее время интерфероны успешно получают с применением генно-инженерных штаммов *E. coli* и дрожжей. Методы генной инженерии дают возможность производить интерферон в бактериальных клетках.

Лейкоцитарный интерферон. До недавнего времени источником интерферона служили главным образом лейкоциты человека (клетки так называемого светлого слоя), выделенные из донорской крови. Процесс получения интерферона из лейкоцитов выглядит следующим образом: Основным субстратом являются белые клетки – лейкоциты периферической крови. *Оптимальные условия для продукции интерферона* следующие: большая концентрация лейкоцитов во взвеси; множественность инфекции; температура инкубации 37°C; длительность цикла продукции интерферона – 22 часа; концентрация сыворотки человека в среде 5%; pH среды 7,4-7,5.

Для приготовления лейкоцитарной взвеси используют следующий метод. Донорскую кровь получают в консервирующем растворе и сохраняют при 4 °C

в течение 18-24 ч. За этот период эритроциты оседают на дне сосуда, над ним в виде пленки, располагаются лейкоциты, а верхний слой состоит из плазмы. Лейкоцитарную пленку извлекают и помещают в отдельный сосуд, куда попадает также некоторое количество эритроцитов и плазмы.

Лейкоцитарную массу обрабатывают 9–10 объемами 0,83% раствора аммония в течение 10 мин. при 4 °С и центрифугируют при 1200 об/мин. Целью этих процедур является удаление эритроцитов, которые, с одной стороны адсорбируют вирус-индуктор и снижают его количество, связавшееся с лейкоцитами, с другой, разрушаясь под действием вируса, увеличивают содержание в препаратах интерферона белков.

Среда, используемая для поддержания клеток во время продукции интерферона, является средой Игла без фосфатов, содержащей 3 мг/мл трицина, антибиотика и 4% человеческой сыворотки. Постоянное присутствие сыворотки или белковых компонентов в среде необходимо для достижения высокой продукции интерферона. Оптимальные результаты получают при применении человеческой сыворотки, гаммаглобулины которой обрабатывают сульфатом аммония и диализом удаляют соли.

Прайминг осуществляют в течение 1–2 часов с использованием 100 ед/мл интерферона. Наилучшие условия для продукции интерферона лейкоцитами создаются при pH 7,3–7,5 и температуре инкубации 36,5–37 °С. Лейкоциты индуцируют аллантаисными вирусами болезни Ньюкасла или Сендай. После инкубации в течение 20 ч при 37 °С, во время которой принципиальное значение имеет поддержание жизнеспособности культур и высокого метаболизма клеток при постоянстве pH, клетки отделяют центрифугированием (2000 об/мин) в течение 40 мин. Как отмечалось выше, лейкоциты вырабатывают интерферон в ответ на воздействие различными агентами, для лейкоцитов человека наиболее мощными индикаторами являются вирусы болезни Ньюкасла и Сендай. Вирусы гриппа и кори также стимулируют активную выработку интерферона, абривирусы малоэффективны.

Таким образом, получение лейкоцитарного интерферона состоит из следующих стадий:

1. Выделение лейкоцитов из донорской крови.
2. Прайминг (предварительная обработка лейкоцитов – стимуляция интерферонообразования).

3. Индукция лейкоцитов вирусом.
4. Биосинтез (выработка интерферона лейкоцитами).
5. Отделение обработанных лейкоцитов.

Выход интерферона (по активности) от $1 \cdot 10^4$ до $1 \cdot 10^5$ ед/мл. Следует отметить, что в производстве интерферона используют кровь, отвечающую требованиям, предъявляемым к отобраным для гемотрансфузии донорам. К методам получения лейкоцитов относятся осаждение эритроцитов под действием декстрана или поливинилового спирта и гемолиза. В производственных условиях лейкоциты для обработки поступают на следующие сутки после взятия крови от донора. Поэтому особое внимание уделяют стимуляции интерферонообразования путем предварительной обработки лейкоцитов – праймингу. Для этого наряду с интерфероном, используют малые дозы инсулина. Необходимо отметить сезонные колебания продукции интерферона лейкоцитами.

14.2.3. Культивирование клеток и тканей растений

Как известно, в природных условиях клетки животных и растений находятся в тканях и органах и защищены от механического воздействия внешней среды. Кроме того, эти клетки нуждаются во множестве компонентов минеральной и органической природы для метаболизма и роста, поэтому эксперименты культивирования этих клеток *in vitro* в прошлом кончались неудачно. Сначала к минеральным средам добавляли экстракты растений или сыворотку, и лишь в 1922 г. Роббинсу удалось на синтетической среде осуществить рост меристемы кончиков корней томатов и кукурузы.

В настоящее время растительные клетки культивируют, как правило, в виде каллуса. Каллусные клетки получают из фрагментов тканей разных органов высших растений, помещая кусочки такой ткани в питательную среду (в пробирках, колбах, чашках Петри). В природных условиях каллусная ткань возникает в травмированных местах для анатомической регенерации пострадавшего органа. От инфекции каллусную ткань в природных условиях защищают иммунные механизмы организма. В искусственных условиях необходимо строго соблюдать стерильность всеми доступными средствами. Обычно эксплантат обрабатывают дезинфицирующими растворами, а затем отмывают стерильной водой. Среду, посуду и аппаратуру стерилизуют традиционными средствами (автоклавирование, ультрафильтрация, облучение). Чтобы обеспечить развитие каллусных клеток в средах, содержащих необходимые для роста ве-

щества, клетки тканей запасающей паренхимы, корня и стебля, мезофилла листа и других тканей должны утратить способность дифференцировки. Недифференцированному развитию клеток способствует прединкубация эксплантатов на среде без гормонов в течение 3–6 сут. Через 4–6 недель культивирования трансплантата возникает первичный каллус, который необходимо перенести на свежую питательную среду. При культивировании на агаризованной среде кусочек каллуса, переносимый на свежую среду, должен иметь массу около 60–100 мг. Такие кусочки ткани переносят на 30–40 мл свежей среды. Каллусная ткань, выросшая на поверхности твердой питательной среды, имеет аморфную структуру, представляющую собой массу тонкостенных паренхимных клеток. При длительной пересадке каллусные ткани, имеющие первоначальную белую, желтоватую, зеленую или красную пигментацию, могут терять окраску, а структура ткани становится более рыхлой. Химический состав каллусной ткани обычно отличается от состава соответствующего органа растений. Каллусные клетки после ряда делений переходят на обычный для данного растения цикл развития, т.е. начинается их дифференцировка. Этот процесс регулируют гормоны.

Клетки растений можно культивировать и глубинным методом в жидкой среде. Для этого необходимо получить линии клеток, образующих небольшие агрегаты (по 5–10 клеток). Для глубинного культивирования более пригодны рыхлые каллусные ткани. Перед пересевом первичную культуру фильтруют через два слоя марли или через сита (нейлоновые, металлические), чтобы отделить крупные агрегаты каллусной ткани и остатки трансплантата. На образование клеточных агрегатов оказывает также влияние интенсивность перемешивания среды, т.е. степень турбулизации.

Необходимо отметить, что растительные клетки растут и размножаются значительно медленнее, чем клетки микроорганизмов. Время их удвоения 1–3 сут. Процесс культивирования растительных клеток занимает 2–3 нед, что повышает требования к обеспечению асептических условий. В настоящее время методом культивирования растительных клеток получают вещества вторичного метаболизма. Практический интерес представляют алкалоиды, гликозиды, полисахариды терпеноиды, полифенолы, эфирные масла, пигменты, ингибиторы пептидной природы и др.

14.2.4. Инженерная энзимология (ферментная технология)

Ферменты давно являются объектами биотехнологии – их индустрия зародилась в начале XX в., и объемы ферментного производства продолжают увеличиваться. Ферменты присущи любой живой клетке и, в небольшом ассортименте – организованным частицам (вирусам). Наука, изучающая ферменты, называется энзимологией, а инженерная энзимология – это ветвь биологической технологии, изучающая биотехнологические процессы, в которых используется каталитическое действие ферментов.

Основная задача инженерной энзимологии – разработка биотехнологических процессов с использованием биокатализаторов. Сюда входит конструирование ферментов с определенными свойствами (специфичностью, термостабильностью, кислотостабильностью и т.д.), моделирование ферментных реакторов. Основным направлением инженерной энзимологии является применение иммобилизованных ферментов. С использованием методов инженерной энзимологии проводится синтез и модификация органических соединений (аминокислот, нуклеозидов, антибиотиков, стероидов и др.), химический и биохимический анализ (биосенсоры, ферментный и иммуноферментный анализ), получение фермент-содержащих лекарственных препаратов.

14.3. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ, ОЧИСТКИ И КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ ПРОДУКТОВ БИОТЕХНОЛОГИИ

В культуральной жидкости после окончания процесса ферментации содержатся микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, остатки питательной среды, пеногаситель и другие растворенные и нерастворенные вещества.

Целевым продуктом биосинтеза могут быть либо непосредственно сами микроорганизмы, либо их метаболиты, растворенные в культуральной жидкости или находящиеся внутри клеток микроорганизмов. Почти во всех случаях для получения целевого продукта необходимо отделить взвешенную фазу – массу микроорганизмов от культуральной жидкости. Содержание микроорганизмов в культуральной жидкости, как правило, очень низкое. Количество биомассы в культуральной жидкости обычно не превышает при аэробном процессе 20–30 г/л, а при анаэробном – 1–5 г/л.

Отделение такого количества взвешенной фазы – трудная технологическая задача, которую приходится решать путем постепенного концентрирования биомассы различными способами (фiltrация, флотирование, сепарирование, упаривание). В производственных условиях приходится затрачивать значительное количество энергии на обработку больших объемов труднофилтруемых суспензий.

Продукты микробного синтеза выпускают в трех основных формах:

- Концентраты – обезвоженная культуральная жидкость, содержащая биомассу (кормовые концентраты аминокислот, витаминов, антибиотиков, неочищенные ферментные препараты);
- Обезвоженная микробная биомасса (хлебопекарные дрожжи, бактериальные удобрения и др.)
- Технические или очищенные препараты ферментов, антибиотиков, аминокислот и т.д.

В том случае, если БАВ накапливаются внутри клеток, предварительно проводят их разрушение.

Способы отделения клеточной биомассы микроорганизмов от культуральной жидкости можно разделить на: *механические* (отстаивание, флотирование, центрифугирование) и *теплотехнические* (сушка). В зависимости от препаративной формы, которую необходимо получить, а также свойств целевого продукта и перерабатываемой культуральной жидкости или твердофазной культуры, используют те или иные методы концентрирования и выделения продуктов микробиологического синтеза.

Независимо от типа биосинтеза (внеклеточное или внутриклеточное расположение целевого продукта) первой стадией подготовки культуральной жидкости для дальнейшей переработки является отделение взвешенной фазы – биомассы. На производстве это связано с переработкой больших объемов труднофилтруемых суспензий, значительными потерями целевого продукта, в определенной степени влияющими на показатели последующих стадий очистки.

Фракционирование часто осуществляют путем *сепарирования*, имеющего ряд преимуществ перед фiltrацией и другими способами, а именно:

- 1) нет необходимости в применении филтрующих добавок; кроме технологических удобств и экономии это позволяет ненужную для дальнейшей обработки фракцию использовать в корм животным;

2) сепарация как более надежный, непрерывный процесс дает возможность обработать материал с наименьшими потерями активного вещества;

3) процесс легче поддается автоматизации, агрегаты занимают меньше помещений, легче осуществить мойку оборудования.

Фильтрация является менее энергоемким, но одновременно и менее интенсивным процессом по сравнению с сепарированием. Фильтрации поддаются далеко не все культуральные жидкости; многие из них имеют свойство быстро закрывать (засорять) поры фильтрующего материала. Иногда специально меняют культуру, чтобы культуральная жидкость поддавалась фракционированию фильтрацией.

Для осаждения биомассы перед фильтрацией иногда добавляют флокулянты различной природы. Широко применяются в качестве флокулянтов водорастворимые полимеры как биологического (природного) происхождения, так и синтетические.

Подавляющее большинство *синтетических флокулянтов* получено полимеризацией и сополимеризацией виниловых мономеров – соединений, содержащих легко полимеризующуюся двойную связь и разнообразные функциональные группы. Среди *синтетических неионогенных* промышленных флокулянтов как по практическому применению, так и по объему производства ведущее место занимает полиакриламид (ПАА). Это обусловлено его невысокой стоимостью, низкой токсичностью, достаточно высокой эффективностью во многих флокуляционных процессах и др. Акриламид легко полимеризуется и сополимеризуется с большинством виниловых мономеров, что дает возможность получать флокулянты различной природы с заданными свойствами.

Среди водорастворимых гетероцепных кислородсодержащих полимеров наибольшее практическое значение имеет полиэтиленоксид (ПЭО). Его интенсивное использование началось с 50-х годов, когда удалось синтезировать высокомолекулярные образцы полимера. ПЭО – кристаллический водорастворимый полимер (смешивается с водой в любых соотношениях) общей формулы: $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OH}$. В отличие от виниловых карбоцепных полимеров, его получают в широком интервале молекулярных масс – от олигомеров (полиэтиленгликоли) до высокополимеров с молекулярной массой несколько миллионов.

К *анионным флокулянтам* относятся водорастворимые полимеры, содержащие карбоксильные, сульфатные и фосфатные группы. В зависимости от константы диссоциации ионогенных групп различают сильнокислотные

(SO_4^{2-} , PO_4^{3-}) и слабокислотные (COOH–группы) полианиониты. Типичными слабыми поликислотами являются полиакриловая (ПАК), полиметакриловая (ПМАК), альгиновая и другие кислоты. Сильные поликислоты – это полиэтилсульфокислота, полистиролсульфокислота, гепарин и др.

Подавляющее большинство практических задач связано с флокуляцией отрицательно заряженных дисперсий, в том числе и биокolloидов. В этих случаях используются катионные флокулянты, которые в зависимости от химического состава подразделяют на сильно- и слабоосновные. К слабоосновным флокулянтам относятся полимеры, содержащие в цепи первичные, вторичные и третичные атомы азота, способные протонироваться в водных растворах: поливиниламин, полиэтиленамин, поливинилпиридины и др.

Тенденция предпочтительного использования флокулянтов на основе природных полимеров обусловлена их биodeградируемостью и нетоксичностью, наличием экономических источников сырья и простых методов модификации. Природные флокулянты, в отличие от синтетических, получают методами химической модификации природных полимеров. Наиболее доступными и широко используемыми флокулянтами являются производные целлюлозы.

В качестве оборудования для фильтрования применяют фильтр-прессы различной конструкции, барабанные вакуумные фильтры, ленточные фильтр-прессы и другие конструкции, например ФПАКМ 5,0 (площадь поверхности фильтрации 5 м^2), ФПАКМ 2,5 ($2,5 \text{ м}^2$).

Для улучшения показателей фильтрации в фильтрах периодического действия используют вспомогательные фильтрующие материалы (ВФМ), которые на поверхности фильтрации образуют грунтовой фильтрующий слой. При отделении биомассы от культуральной жидкости актиномицетов—продуцентов антибиотиков толщина грунтового слоя составляет 2,5 мм, а расход наполнителя при максимальной скорости фильтрации – 8%. Первые 15–20 с процесс соответствует фильтрации с закупориванием пор намывного слоя, а далее протекает по типу фильтрации с накоплением осадка, что резко повышает ее скорость. Правильный выбор режима фильтрации определяет скорость фильтрации, расход фильтровального порошка, влажность мицелиального осадка и соответственно, потери целевого продукта.

При производстве ферментных препаратов, особенно из бактериальных культур, для фильтрации культуральной жидкости используют ВФМ типа кизельгур (диатомит, инфузорная земля), бентонит, микрозил, фильтроперлит.

Флотация. Этот способ концентрирования микробных суспензий состоит в том, что полученную на стадии ферментации культуральную жидкость вспенивают, при этом большая часть микроорганизмов концентрируется в пенной фракции. Отделяя пену от основной массы жидкости, получают полупродукт с содержанием биомассы в 2–4 раза выше, чем в исходной культуральной жидкости.

Процесс осуществляют в специальных аппаратах – флотаторах. Они представляют собой цилиндрическую емкость, в которой установлен стакан меньшего диаметра. Кольцевое пространство между стенками корпуса и стакана разделено вертикальными перегородками на несколько секций; перегородка между первой и последней секциями сплошная (доходит до дна), а остальные до дна не доходят. В нижней части секций, установлены барботеры, а в верхней части центрального стакана – механический дисковый пеногаситель. Микробная суспензия подается в первую, самую большую секцию флотатора и последовательно проходит через все секции, перетекая под вертикальными перегородками. Через барботеры подается воздух, и происходят интенсивное пенообразование и флотация микроорганизмов. Образующаяся пена переливается через верхний край внутреннего цилиндра и попадает в зону действия устройства механического пеногашения (в необходимых случаях на его диск дополнительно подают воду или химический пеногаситель). Собранная во внутреннем стакане сгущенная суспензия отводится через штуцер и поступает на сепараторы для дальнейшего концентрирования.

Методы разрушения клеток. Разрушение клеток (дезинтеграцию) проводят физическим, химическим и химико-ферментативным методами.

Наибольшее промышленное значение имеет *физическое разрушение*: 1) ультразвуком; 2) с помощью вращающихся лопастей или вибраторов – метод, обычно используемый в пилотных и промышленных установках; 3) встряхиванием со стеклянными бусами; 4) продавливанием через узкое отверстие под высоким давлением; 5) раздавливанием замороженной клеточной массы; 6) растиранием в ступке; 7) осмотическим шоком; 8) замораживанием – оттаиванием; 9) сжатием клеточной суспензии с последующим резким снижением давления (декомпрессия).

Физические способы разрушения более экономичны, чем химические и химико-ферментативные. Они осуществляются без применения дорогостоящих и дефицитных реактивов и ферментных препаратов. В то же время этим способам дезинтеграции клеток присуща определенная неизбирательность: обработка может отрицательно влиять на качество получаемого продукта. При такой регулировке условий дезинтеграции некоторые из физических методов позволяют целенаправленно выделить какую-либо одну фракцию внутриклеточного содержимого.

За дезинтергацией клеток следует этап отделения клеточных стенок. Используют те же методы, что и при сепарации клеток: центрифугирование или фильтрация. Однако, сообразуясь с размерами субклеточных частиц, применяют более высокоскоростные центрифуги и фильтры с меньшим диаметром пор (часто мембранные), чем при сепарации клеток. В большинстве биотехнологических процессов клеточные стенки отбрасывают как балласт, но возможно и промышленное получение компонентов клеточных стенок как целевого продукта. В крупномасштабном производстве для разрушения клеток используют гомогенизаторы высокого давления, которые проводят одно и двухступенчатую гомогенизацию и асептическую обработку полупродукта. Включают гомогенизатор – трехпоршневой насос высокого давления со встроенным устройством для гомогенизации. Принцип работы гомогенизатора: концентрированная клеточная суспензия перекачивается под высоким давлением через узкое сопло. Резкое падение давления, сопровождаемое сильным ускорением жидкой массы, вызывает разрушение клеток. Короткое время пути в зоне кавитации гарантирует разрушение только стенок клетки.

Разрушение клеток также проводят в стеклянных или фарфоровых шаровых мельницах.

Выделение продуктов из культуральной жидкости (КЖ). Выделению целевого продукта из КЖ предшествует отделение продуцента. Далее, в зависимости от характеристики фильтрата и свойств продукта выбирают методы выделения, концентрирования и очистки получаемого вещества. Затраты на эти операции могут превышать затраты на приготовление сред и ферментацию. Так, в производстве ферментов стоимость выделения и очистки составляет до 70% общих затрат, в производстве этанола не превышает 15–20%, в производстве органических кислот – 30–40%.

Наиболее широко применяемые в биотехнологии методы выделения и очистки продуктов перечислены в таблице 14.1.

Таблица 14.1

Методы очистки и выделения, используемые в биотехнологии

Сущность метода	Применение
<i>Дистилляция:</i> превращение продукта в парообразное состояние и вывод из системы с последующей конденсацией продукта	Растворители (этанол, ацетон, бутанол)
<i>Обезвоживание:</i> выпаривание, выпаривание с последующей сушкой, сушка	Концентраты (кормовой концентрат лизина, кормовые антибиотики и др.)
<i>Лиофилизация:</i> замораживание раствора или суспензии клеток и дальнейшая сублимация в вакууме	Закваски, вакцины, гормоны и др.
<i>Вымораживание:</i> перевод воды в кристаллическое состояние – лед, который затем отделяют механическим путем (фильтрация, центрифугирование)	Ферменты
<i>Осаждение</i> в виде нерастворимых солей путем добавления химического осадителя в эквимольных количествах	Лимонная, молочная кислоты
<i>Осаждение:</i> изменение растворимости вещества (например, белка) путем добавления электролитов, органических растворителей, специфических флокулянтов и др.	Ферменты, белки
<i>Кристаллизация:</i> после предварительной обработки КЖ и выпаривания при охлаждении осуществляют кристаллизацию	Итаконовая, глутаминовая и другие кислоты
<i>Сорбция:</i> ионообменная хроматография, аффинная хроматография и др.	Аминокислоты, ферменты, антибиотики и др.
<i>Жидкостная экстракция:</i> добавление к раствору другого экстрагента (растворителя), который поглощает продукт с последующим разделением эмульсии и выделением целевого вещества	Антибиотики, витамины и др.

<i>Микрофилтрация и ультрафилтрация: фильтрация раствора на мембранных фильтрах с определенными размерами пор (т. е. фракционирование веществ по размерам их молекул)</i>	Выделение микробных клеток. Ферменты, белки
<i>Обратный осмос</i>	Концентрация растворов низкомолекулярных веществ
<i>Диализ и электродиализ</i>	Ферменты, белки

Представленные методы выделения и очистки позволяют получать очищенные биотехнологические препараты высокого качества.

14.4. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ БИОТЕХНОЛОГИИ

Сегодня биотехнология стремительно выдвинулась на передний край научно-технического прогресса. Этому, с одной стороны, способствует бурное развитие современной молекулярной биологии и генетики, опирающихся на достижения химии и биофизики, а с другой стороны – острая необходимость в новых технологиях, способных улучшить состояние здравоохранения и охраны окружающей среды, а главное – решить вопросы с нехваткой продовольствия, энергии и минеральных ресурсов.

По оценкам специалистов мировой рынок биотехнологической продукции составляет более 200 млрд. долларов. По объему выпускаемой продукции и числу зарегистрированных патентов Япония занимает первое место среди стран, преуспевающих в области биотехнологии, и второе – по производству фармацевтической продукции на основе биотехнологии. Второе место после Японии по объему продуктов биотехнологии и первое место по производству фармацевтической продукции принадлежит США. Определенные успехи в области биотехнологии имеются и в других странах мира.

В качестве первоочередной задачи перед биотехнологией стоит создание и освоение производства лекарственных препаратов: интерферонов, интерлейкинов, инсулинов высокой степени чистоты, гормонов, антибиотиков, вакцин, иммобилизованных ферментов, моноклональных антител и других средств, позволяющих осуществлять раннюю диагностику и лечение сердечно-сосудистых, злокачественных, метаболических, инфекционных, вирусных и наследственных заболеваний. Остро необходимы фармацевтические препараты в виде терапевтических лекарственных систем и биопродуктов, содержащих пептиды и пробелки, которые невозможно получить синтетически.

Биологические технологии позволили совершить прорыв в сферу иммунной диагностики. Отдельные диагностикумы позволяют прогнозировать развитие патологий задолго до субъективных проявлений. Моноклональные антитела, полученные путем генной инженерии, позволяют диагностировать беременность, предрасположенность к диабету, опухолям, ревматоидному артриту, идентифицировать наследственные заболевания, сопровождающиеся отсутствием определенных ферментов или других белковых компонентов.

В последние годы большие успехи достигнуты в синтезе пептидных гормонов, которые ранее получали из органов и тканей животных и человека (крови доноров, удаленных при операциях органов, трупного материала и т.д.). Для получения незначительных количеств требовалось переработать много сырья, что отражалось на высокой стоимости препарата. Например, человеческий гормон роста – соматотропин – получали из гипофиза человека. Гипофиз содержит не более 4 мг гормона, а для лечения одного ребенка, страдающего карликовостью, требовалось около 7 мг соматотропина в неделю, а курс лечения продолжается годами. Сейчас применяют гормон, полученный биотехнологическими методами, который обладает большим специфическим эффектом при более низкой стоимости лечения.

Большое экономическое и социальное значение имеют биотехнологические разработки современных вакцин, которые предусматривают создание рекомбинантных вакцин, вакцин-антигенов (для профилактики гриппа, герпеса, гепатитов и др.), поливалентной вакцины на основе объединения участков ДНК различных патогенов. Поэтому становится понятным возрастающее значение биотехнологии для медицины и фармацевтической промышленности.

Отмечая несомненные успехи биотехнологии в области фармации и медицины, нельзя не упомянуть об успехах в пищевой промышленности, где ее интересы тесно переплетены с медициной и связаны с поиском низкокалорийных, не опасных для больных заменителей сахара, применением эффективных корригентов, использованием «микробной пищи» и др.

ГЛАВА 15. ЭМУЛЬСИИ И СУСПЕНЗИИ

15.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЭМУЛЬСИЙ

В настоящее время фармацевтическим эмульсиям уделяется более пристальное внимание, поскольку они нашли широкое применение в медицинской практике. Кроме перорального применения, эмульсионные системы интенсивно используются для местного применения в форме мазей, линиментов, кремов, пенообразующих аэрозолей, а также парентерального введения для полноценного питания больных. Это стало возможным в связи с качественно новым уровнем научных исследований и достижений в области создания эмульсионных систем, а также расширением ассортимента вспомогательных веществ и применением нового современного оборудования.

Эмульсии представляют собой гетерогенные дисперсные системы, состоящие из мелких капель одной жидкости (дисперсной фазы) равномерно распределенных в другой жидкости (дисперсионной среде). Как правило, одна из жидкостей – вода, а другая – водонерастворимая жидкость, условно называемая маслом. В зависимости от того, какая из названных жидкостей образует дисперсионную среду, существует два типа эмульсий: дисперсия масла в воде или эмульсия первого рода или прямая эмульсия (м/в, 1-го рода) и дисперсия воды в масле или эмульсия второго рода или обратная эмульсия (в/м, 2-го рода). Эмульсии 1-го рода водосмываемые, эмульсии 2-го рода – несмываемые водой. Кроме того, существуют еще и множественные эмульсии, в которых в каплях дисперсной фазы диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой. Множественные эмульсии бывают в/м/в и м/в/м. На рис. 15.1 представлены типы эмульсий. Размер частиц дисперсной фазы в эмульсиях колеблется в пределах 10^{-3} - 10^{-5} см.

В зависимости от содержания дисперсной фазы в системе различают *разбавленные* эмульсии, содержащие до 0,1 % дисперсной фазы; *концентрированные* эмульсии, содержащие до 74 % дисперсной фазы и *высококонцентрированные* эмульсии с содержанием дисперсной фазы более 74 %.

В фармацевтических и косметических эмульсиях масляная фаза чаще всего состоит из растительных масел (касторовое, кукурузное, оливковое, миндальное, хлопковое и др.), или минерального масла (вазелиновое, парфюмер-

ное, различные парафины, вазелины, силиконы), или животных жиров (сало-мас, жир свиной и т.д.).

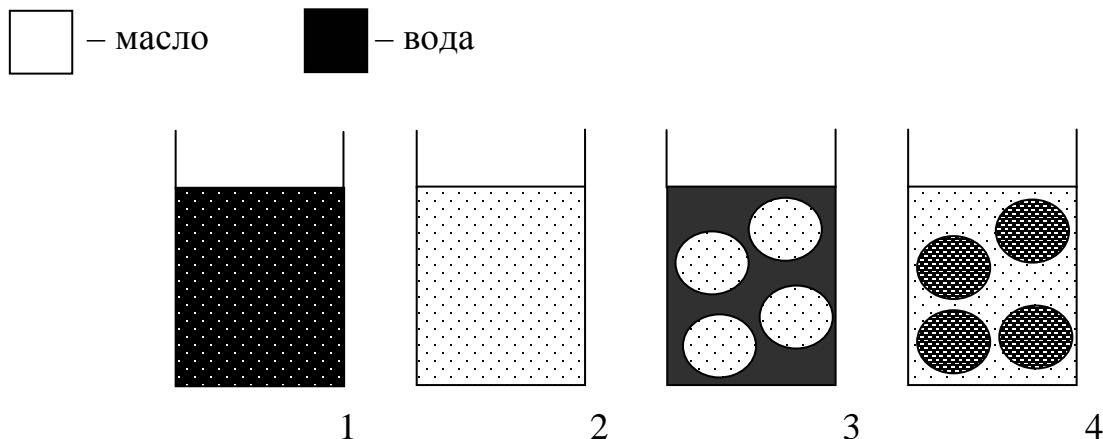


Рис. 15.1. Типы эмульсий:

эмульсия м/в (1); эмульсия в/м (2); множественная эмульсия в/м/в (3); множественная эмульсия м/в/м (4)

По существующим требованиям эмульсионные дисперсные системы должны иметь определенный срок годности (обычно не менее 2 лет), сохранять стабильность (не расслаиваться, не подвергаться микробиологической порче), сохранять показатели качества и потребительские свойства на протяжении всего срока хранения.

Для эмульсий, как высокодисперсных гетерогенных систем характерно наличие сильно развитой поверхности раздела фаз и, как следствие, высокого значения свободной поверхности энергии (A), представленной произведением площади соприкосновения фаз (S) на значение поверхностного натяжения (σ). В этих системах, в соответствии со вторым законом термодинамики самопроизвольно протекают процессы, приводящие к уменьшению избыточной поверхностной энергии.

$$A = S \times \sigma \quad (15.1)$$

Стабильность эмульсионных систем подразделяется на: **физическую, химическую и микробиологическую.**

Проблема физической стабильности является центральной в технологии эмульсий. Физическая неустойчивость их может быть трех видов:

- коалесценция;
- кинетическая неустойчивость;
- обращение (инверсия) фаз.

Коалесценция. Как дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз, обладающей избытком свободной поверхностной энергии, им свойственна термодинамическая неустойчивость. Она проявляется в виде коалесценции, когда выделяются отдельные фазы эмульсии. При этом можно выделить две стадии. В первой, называемой флокуляцией, капли дисперсной фазы образуют агрегаты, во второй – собственно коалесценции, агрегировавшие капли соединяются в одну большую.

Кинетическая неустойчивость, появляется вследствие осаждения (седиментации) или всплытия (кремаж) частиц дисперсной фазы под влиянием силы тяжести согласно закона Стокса.

Обращение (инверсия) фаз. Это нестабильное состояние эмульсии, когда происходит изменение типа от в/м к м/в или наоборот. На обращение фаз влияют их объемное соотношение, природа, концентрация и ГЛБ эмульгаторов, а также способ приготовления эмульсии.

При условии сохранения постоянного значения поверхностное натяжение σ , диспергированные частицы стремятся к спонтанному уменьшению суммарной поверхности S , т.е. к укреплению посредством образования агрегатов – **флокуляция** или полному слиянию – **коалесценция** – так называемая агрегативная неустойчивость (рис. 15.2).

В разбавленных эмульсиях возможность коалесценции слабо выражена из-за малой вероятности и эффективности столкновения частиц размером не более 10^{-5} см, вследствие чего данные системы практически устойчивы и не требуют дополнительной стабилизации.

Для концентрированных эмульсий с размером частиц более 10^{-5} см характерна седиментационная (кинетическая) неустойчивость, обусловленная самопроизвольным оседанием частиц дисперсной фазы под действием силы тяжести.

Согласно закону Стокса, скорость седиментации может быть рассчитана по формуле:

$$V = \frac{g \times d^2 \times (d_{\phi} - d_{cp})}{18 \times \eta}; \quad (15.2)$$

где V – скорость седиментации, м/с;

d – диаметр частиц дисперсной фазы, м;

g – ускорение свободного падения, равное $9,81 \text{ м/с}^2$;

d_{ϕ} и d_{cp} – плотность дисперсионной среды и дисперсной фазы соответ-

венно, кг/м^3 ;

η – вязкость дисперсионной среды, Н с/м^2 .

Седиментационная неустойчивость проявляется в осаждении – седиментации или всплывании – кремаж частиц дисперсной фазы (рис. 15.2).

Физических проявлений агрегатной неустойчивости эмульсий можно избежать посредством стабилизации систем с помощью ПАВ различной природы и концентрации. ПАВ, локализуясь на поверхности раздела фаз, уменьшают поверхностное натяжение, тем самым, уменьшая избыточную поверхностную энергию и стабилизируя эмульсионную систему.

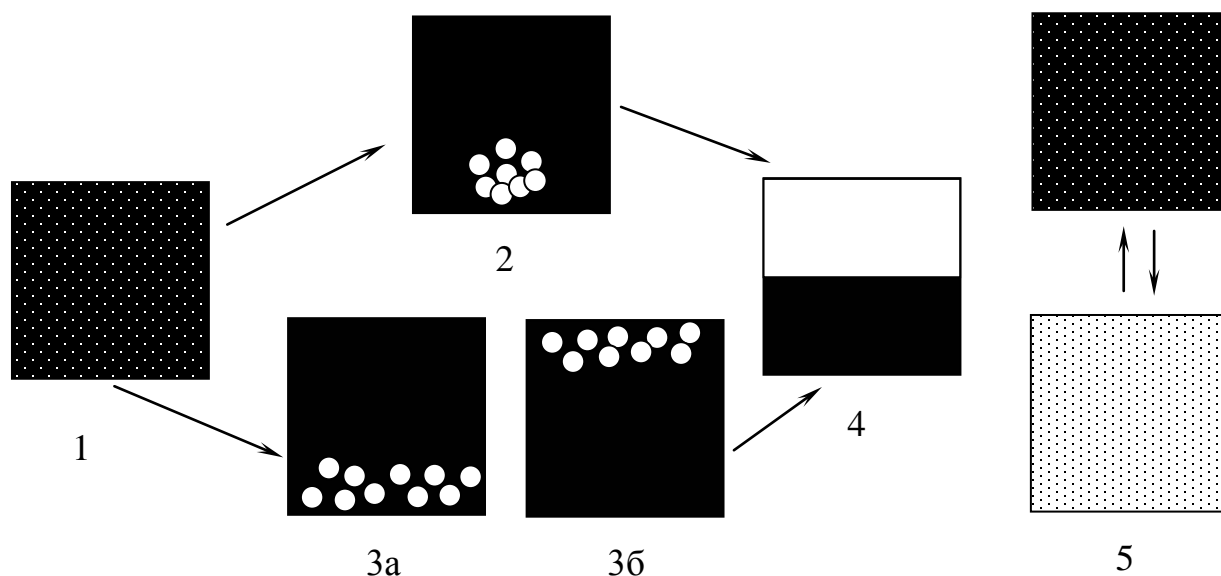


Рис. 15.2. Виды неустойчивости эмульсий:

1 – стабильная эмульсия; 2 – флокуляция (слипание); 3 – кинетическая неустойчивость (расслоение); 3а – седиментация; 3б – кремаж; 4 – коалесценция (разрушение); 5 – инверсия (обращение) фаз

Теории стабилизации эмульсий посвящено большое количество работ. Однако для технологии фармацевтических и косметических эмульсий наибольший практический интерес представляют труды академика П.А. Ребиндера и его школы. Он выдвинул и разработал представление о двух факторах устойчивости эмульсий: термодинамической устойчивости и структурно-механическом барьере.

Термодинамическая устойчивость. При получении эмульсий, т.е. при диспергировании дисперсной фазы, резко возрастает поверхность раздела фаз и величина свободной межфазной энергии, что увеличивает агрегативную неустойчивость эмульсии. Однако, с другой стороны, с повышением степени дисперсности возрастает энтропия системы. Согласно второго закона термодина-

мики процессы, при которых энтропия системы возрастает, могут идти самопроизвольно.

Существует некоторое граничное значение межфазного натяжения, обозначаемое символом σ_m , ниже которого повышение межфазной энергии, происходящее при диспергировании капель, полностью компенсируется повышением энтропии системы. Такие эмульсии термодинамически устойчивы, эмульгирование в них происходит самопроизвольно, без внешних механических сил за счет теплового движения молекул. При комнатной температуре σ_m приблизительно равна 10^{-4} Дж/м². Эти эмульсии относятся к лиофильным.

В соответствии с этим все дисперсные системы были разделены на две группы: *лиофильные*, для которых межфазное натяжение σ меньше σ_m и стабилизируемые за счет термодинамической устойчивости, и *лиофобные* для которых σ значительно больше σ_m и которые можно стабилизировать за счет структурно-механического барьера.

Структурно-механический барьер. Леофобные эмульсии агрегативно неустойчивы. Их стабильность следует понимать, как время существования. Неустойчивость систем возрастает с уменьшением размера частиц дисперсной фазы и с увеличением их числа в единице объема. Леофобные эмульсии для достаточной агрегативной устойчивости требуют дополнительного стабилизирующего фактора. Значительная стабилизация, предотвращающая флокуляцию, коалесценцию и кинетическую неустойчивость, может быть достигнута, если в объеме дисперсионной среды и на границе раздела фаз возникает структурно-механический барьер, характеризующийся высокими значениями структурной вязкости. Практически создать такой барьер можно за счет применения высокомолекулярных веществ, сильно повышающих вязкость дисперсионной среды, например различных производных целлюлозы, натрия альгината, а также посредством введения ПАВ. Стабилизирующее действие ПАВ на примере эмульсий представлено на рис. 15.3.

ПАВ накапливаются на межфазной поверхности и уменьшают поверхностное натяжение до тех пор, пока поверхность не будет полностью покрыта адсорбционным слоем ПАВ. Концентрация ПАВ, после которой не происходит дальнейшего уменьшения поверхностного натяжения, известна как *критическая концентрация мицеллообразования* (ККМ). При превышении этого значения избыток ПАВ образует мицеллы, представляющие собой новую (коллоидную) фазу.

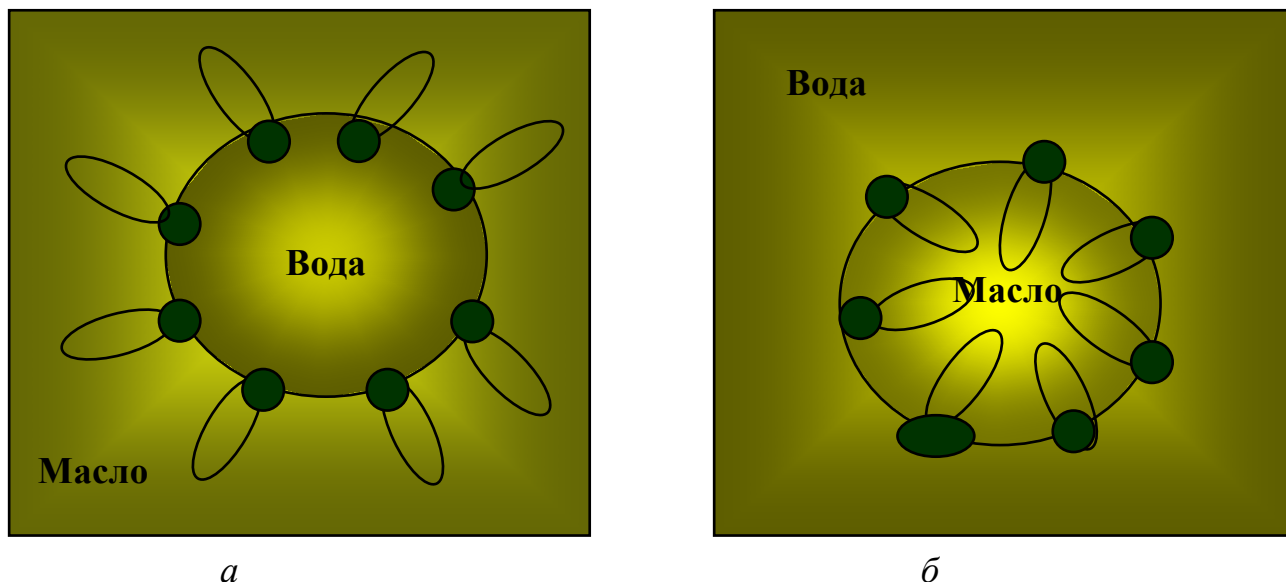


Рис. 15.3. Стабилизирующее действие ПАВ в эмульсиях типа вода в масле (а) и масло в воде (б)

Мицеллы возникают вследствие сцепления вандерваальсовыми силами углеводородных цепей, которые образуют неполярное ядро с гидрофильной оболочкой из полярных групп (рис. 15.4).

Мицеллярные агрегаты с коллоидным размером мицеллы от 40 до 500 ангстрем формируются из большого числа молекул (до 200) и образуют гелеобразную структуру в адсорбционном слое. Высокая структурная вязкость таких образований обеспечивает структурно-механический барьер, препятствующий сближению частиц дисперсной фазы и разрушению эмульсионной системы.

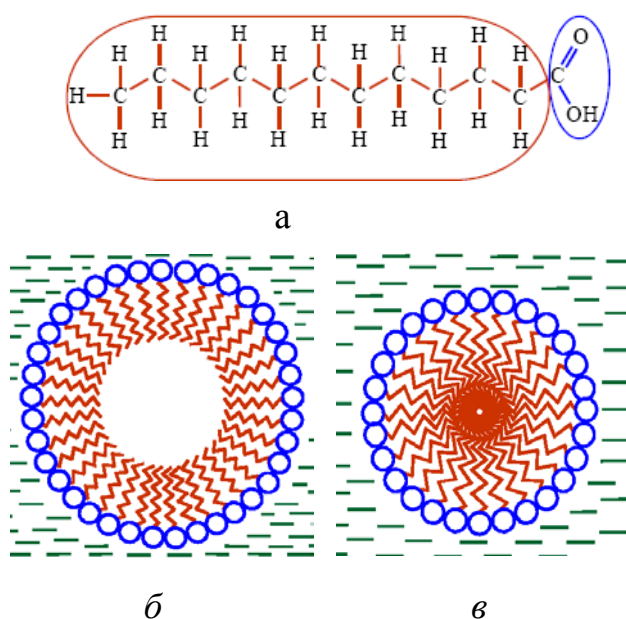


Рис. 15.4. Структура систем ПАВ+вода:

а – отдельные молекулы; б – сферические мицеллы; в – цилиндрические мицеллы

При использовании одного типа эмульгатора подобные стабилизирующие структуры образуются при высоких концентрациях ПАВ (свыше 30-50 %), что технологически не рационально.

Высокий стабилизирующий эффект отмечается при использовании двух типов ПАВ – гидрофильных м/в и гидрофобных – в/м, что соответственно уменьшает суммарный гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) смеси эмульгаторов и повышает вязкость системы на несколько порядков при достаточно невысоком содержании смеси ПАВ (до 10 %).

Вещества высокомолекулярной природы, обладая определенными поверхностными свойствами (хотя значительно меньшими, в сравнении с низкомолекулярными ПАВ) адсорбируются на межфазных поверхностях, создавая пространственную сетчатую систему с выраженными механическими свойствами. Этот механизм физической стабилизации лежит в основе структурно-механической устойчивости дисперсных систем и известен под названием «коллоидная защита».

Седиментационная неустойчивость эмульсий может быть предупреждена как уменьшением частиц (посредством технологических операций), так и увеличением вязкости дисперсной среды. Решить проблему физической стабилизации эмульсий посредством повышения вязкости дисперсионной среды возможно как с помощью ПАВ (формирование структурно-механического барьера в объеме дисперсионной среды), так и, как отмечалось выше, с помощью загущающих добавок различной природы, механически препятствующих самопроизвольной агрегации или осаждению частиц дисперсной фазы.

Таким образом, природа повышения агрегативной устойчивости эмульсионных систем посредством использования ПАВ может быть определена следующими факторами:

- энергетическим барьером электрической природы, препятствующим слипанию частиц;
- межфазными сольватными слоями, препятствующими слипанию частиц;
- структурно-механическими свойствами ПАВ.

Однако универсального фактора стабилизации не существует и в зависимости от типа системы и природы эмульгатора механизм стабилизации может существенно изменяться. Стабилизирующее действие определяется тремя факторами:

1. Молекулы ПАВ должны действовать как барьер, препятствующий сближению частиц менее чем на 0,06 нм, а тип эмульсии определяется геомет-

рической структурой молекулы ПАВ.

2. Молекулы ПАВ должны быть жестко закреплены на поверхности раздела фаз и лишь с трудом уходить в ядро фазы (минимальная теплота адсорбции должна превышать 17 кДж/моль).

3. Молекулы ПАВ не могут свободно передвигаться по поверхности раздела фаз.

15.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

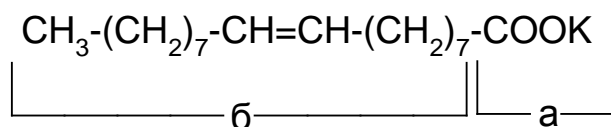
Вещества, способные снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз двух несмешивающихся между собой жидкостей, называются **поверхностно-активными веществами (ПАВ)**. Как правило, они содержат в своей молекуле гидрофильные и гидрофобные группы, способные определенным образом ориентироваться на границе раздела фаз.

Общим свойством всех ПАВ является их способность адсорбироваться на поверхности раздела фаз с образованием моно- или полимолекулярного слоя ориентированных молекул (ионов), что приводит к изменению молекулярной природы поверхности и снижению межфазной поверхностной энергии.

Гидрофильная часть молекулы ПАВ обладает электрическим дипольным моментом и наиболее часто представлена такими группами, как карбоксильная – COO^- , сульфатная – OSO_3^- , сульфонатная – SO_3^- , полиоксиэтиленовой цепью, а также другими группами, содержащими в своем составе чаще всего азот, реже фосфор или серу.

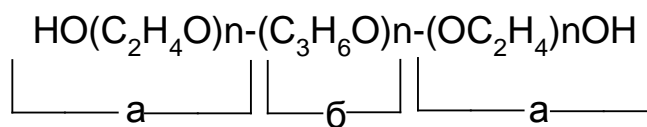
Липофильная (гидрофобная) часть молекулы представляет собой обычно углеводородный радикал, лишенный заметного дипольного момента, что обуславливает сродство молекулы к неполярным или малополярным средам. Он может иметь как ациклическое строение, так и карбоциклическое (преимущественно производные бензола и нафталина).

Гидрофильные (а) и липофильные (б) части молекулы могут быть непосредственно соединены между собой, как например, в олеате калия:

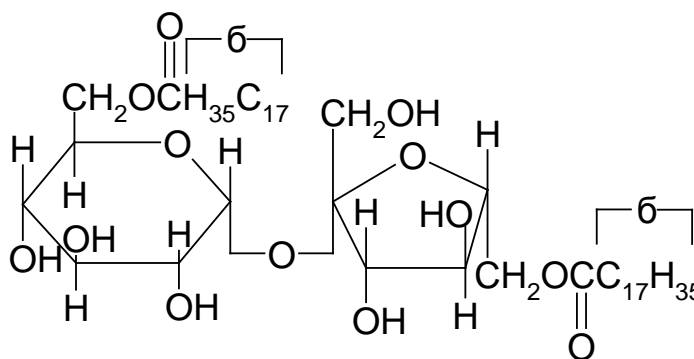


или же разделены.

Так, в молекулах оксиэтилированного эфира полипропиленгликоля две гидрофильные группы находятся по краям, а липофильная – посередине:



В дистеарате сахарозы, наоборот, липофильные группы находятся с обеих сторон молекулы:



Поверхностные свойства растворов отличаются от поверхностных свойств чистых жидкостей и сильно зависят от состава поверхностного слоя. При растворении вещества, обладающего меньшим поверхностным натяжением, чем чистый растворитель, самопроизвольно понижается поверхностное натяжение раствора, так как уменьшается свободная энергия системы. Концентрация растворенного вещества в поверхностном слое по сравнению с его концентрацией в объеме раствора увеличивается. Вещества, повышающие поверхностное натяжение раствора, наоборот, содержатся в поверхностном слое в меньшей концентрации, чем в объеме.

Часто вещества, повышающие поверхностное натяжение растворителя сами в чистом виде обладают более высоким поверхностным натяжением, а понижающие – более низким по сравнению с растворителем. Большое поверхностное натяжение означает большую энергетическую ненасыщенность молекул на поверхности. Такие молекулы стремятся покинуть поверхность, так как для снижения свободной поверхностной энергии выгоднее иметь молекулу с малой энергетической ненасыщенностью. Естественно, полному разделению молекул препятствует потеря энтропии образования раствора. В результате действия двух факторов на поверхности раствора возникает изменение состава по сравнению с объемом, т.е. возникает адсорбция. Различают адсорбцию положительную, когда концентрация растворенного вещества в поверхностном слое выше, чем в объеме, и отрицательную – в обратных случаях. Вещества, вызы-

вающие положительную адсорбцию, т.е. снижающие поверхностное натяжение растворителя, называются поверхностно-активными веществами.

Вещества, повышающие поверхностное натяжение, называются поверхностно-инактивными. В гетерогенной системе водный раствор – воздух поверхностно-инактивными являются все неорганические электролиты: кислоты, щелочи, соли.

Снижение поверхностного натяжения в растворах ПАВ сопровождается возрастанием их концентрации в поверхностном слое раствора и приводит к резкой смене природы поверхностного раздела. Молекулы многих ПАВ имеют асимметрическое строение, поэтому положение таких молекул в поверхностном слое энергетически наиболее выгодно при условии погружения полярных групп в воду, в углеводородных цепях – в воздух или неполярную фазу. При малой концентрации адсорбированных молекул в поверхностном слое тепловое движение нарушает их ориентацию и молекулы, в основном, лежат в поверхностном слое; при увеличении концентрации усиливается взаимодействие углеводородных цепей между собой, что способствует вертикальной ориентации молекул, и при насыщении адсорбционного слоя образуется возможность образовывать молекулярный часток из вертикально расположенных молекул. При сольватации одновременно полярной и неполярной фазами молекулы ПАВ образуют адсорбционно-сольватный слой, который имеет определенную механическую силу. Это позволяет использовать ПАВ для образования более стойких дисперсных систем при изготовлении различных форм: эмульсий, суспензий, мазей, кремов, паст и т.д.

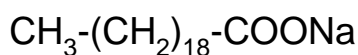
При выборе эмульгаторов для стабилизации эмульсионных систем необходимо учитывать механизм их стабилизирующего действия, токсичность, величину рН, химическую совместимость с другими компонентами эмульсии и т.д. Эмульгаторы для стабилизации в эмульсионных препаратах используются в количестве от 0,1 до 25 %. По способности стабилизировать эмульсию в/масло или м/в все эмульгаторы можно разделить на эмульгаторы первого рода (м/в) и эмульгаторы второго рода (в/масло). Как правило, все эмульгаторы представлены поверхностно-активными веществами.

Как бы мало масло не было диспергировано в воде, наступает быстрое расслоение. Для получения стойкой эмульсии необходимо добавлять эмульгатор. Последний должен отвечать ряду требований:

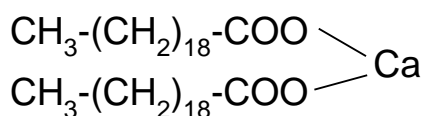
Во-первых, молекулы эмульгатора не могут быть неполярными, подобно

молекулам алифатических или ароматических углеводов. Они обязательно должны быть полярными, но с особым строением. Если такие полярные вещества, как кислоты, основания, соли хорошо диссоциируют и растворимы в воде, то поверхностно-активные вещества представляют собою дифильные молекулы, состоящие из гидрофильной части, склонной к растворению в воде, и олеофильной или липофильной части, растворяющейся в масле. Попадая в среду, состоящую из воды и масла, молекула расположится таким образом, что гидрофильный конец молекулы будет погружаться в воду, а гидрофобный – в масло. На поверхности раздела вода-масло выстроится целый частокот таких дифильных молекул, а так как силы притяжения между олеофильной частью эмульгатора и частицами масла, с одной стороны, и гидрофильной частью и водой, с другой стороны, достаточно велики, то образующийся поверхностный слой стабилизирует эмульсию. Если, например, эмульгатор принадлежит к типу м/в, то, при помешивании, каждый шарик масла будет окружен слоем положительно адсорбированного поверхностно-активного вещества, молекулы которого ориентированы вышеуказанным образом. Для того, чтобы разбить целостный межфазный слой между двумя жидкостями на большее число малых слоев, окружающих капли масла, нужно затратить энергию. Именно для этого нужно перемешивание, растирание, гомогенизация. Правильное перемешивание имеет такое же значение, как и правильный подбор эмульгатора. Если роль последнего сводится к понижению поверхностной энергии, то задача перемешивания заключается в том, чтобы обеспечить вокруг каждой частицы масла достаточный слой защитного эмульгатора.

Во-вторых, ни один из дифильных концов молекулы эмульгатора не должен в такой мере доминировать над другим концом, чтобы окончательно заглушить его влияние. Если, например, гидрофильная часть молекулы полностью заглушает влияние гидрофобной части, то это вещество будет полностью растворяться в воде и не растворяться в масле. Такое вещество не может быть эмульгатором. Между гидрофильной и гидрофобной частями молекулы поверхностно-активного вещества должно быть определенное отношение, называемое *гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ)*. Рассмотрим в качестве примера два эмульгатора одной и той же химической природы: металлические мыла. Натриевое мыло состоит из гидрофобного углеводородного конца и гидрофильной карбоксигруппы (1). В кальциевом мыле содержатся две углеводородные цепи (2).



1



2

В натрий стеарате превалирует гидрофобная часть молекулы, вещество растворимо в воде, нерастворимо в масле и дает эмульсию м/в. В кальциевом мыле две гидрофобные группы, превалирующие над гидрофильным остатком. В результате кальция стеарат в воде не растворяется, растворяется в масле и способствует образованию эмульсии в/м.

Пользуясь этими примерами, можно сформулировать приближенное правило: если в эмульгаторе преобладает гидрофильная группа, его ГЛБ имеет высокое значение, он растворим в воде, то эмульсия им образуемая будет принадлежать к типу м/в. Наоборот, маслорастворимый эмульгатор, с низким значением ГЛБ, образует эмульсии в/м. При близком влиянии гидрофильной и гидрофобной частей эмульгатор способен давать эмульсии обоих типов.

В-третьих, от эмульгатора требуется стойкость против воздействия бактерий и химических реагентов. Если он в процессе хранения разлагается, эмульсия расслоится. Надо эмульсии сохранять от воздействия бактерий прибавлением консерванта и выбирать для каждой эмульсии эмульгатор, не реагирующий химически в данной среде. Но и при этих обстоятельствах нет уверенности в том, что эмульсия сохранит стабильность в течение длительного времени. На практике выработан такой прием, что, наряду с первичным эмульгатором, применяется вспомогательный эмульгатор, играющий роль стабилизатора. Как правило, эти 2 эмульгатора противоположного типа.

В-четвертых, важно, чтоб эмульгатор, применяемый для медицинских целей, был нетоксичен.

Наконец, очень желательно, чтоб эмульгатор был без запаха, вкуса и не окрашен. Его стоимость, доступность и возможность получения из отечественного сырья тоже играют немаловажную роль

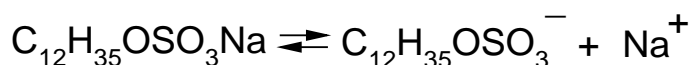
По химической природе ПАВ делятся на два класса: ионогенные и неионогенные в соответствии с их способностью диссоциировать или не диссоциировать в водной среде на ионы. Ионогенные же ПАВ в свою очередь делятся на

катионо- и анионоактивные соединения (в зависимости от того, что является носителем их активности: длинноцепочечный катион или анион) и амфотерные (амфолитные), проявляющие как кислотные, так и основные свойства в зависимости от pH среды.

По способу получения ПАВ могут быть синтетическими, полусинтетическими и природными (растительного и животного происхождения).

К анионоактивным веществам (АПАВ) относятся кислоты, их соли (мыла), синтетические соединения, в которых алкильный ($C_{10}H_8$) или арильный радикалы соединены с различными полярными группами: SO_3^- , Na^+ (алкилсульфонаты RSO_3Na ; алкиларилсульфонаты $RC_6H_5SO_3Na$) или $OSO_3^-Na^+$ (алкилсульфаты RSO_4Na). Отдельные представители этой группы различаются величиной алкильных радикалов, степенью их разветвленности, положением полярной группы в молекуле. Разнообразие свойств различных анионных ПАВ объясняется пространственным строением гидрофобной части и наличием промежуточных функциональных групп. Катион в анионных ПАВ может быть не только водородом или металлом, но и органическим основанием. Часто для этих целей применяют ди- и триэтаноламины.

При диссоциации анионные ПАВ образуют в воде поверхностно-активный анион и гидратированный катион, например, катион щелочного металла или аммония:



Среди АПАВ многие годы алкилбензолсульфонаты (АБС) являются основным ПАВ, и не теряют своего главенствующего значения несмотря на развитие производства спиртов, алкилсульфонатов и олефинсульфонатов. По их производству в США и Западной Европе созданы крупные мощности, они дешевле. Для разных целей рекомендуют АБС различной молекулярной массы: для жидких моющих средств используют АБС со средней мол. массой порядка 340 (среднее число углеродных атомов в молекуле 11,5), а для порошкообразных моющих средств – АБС с молекулярной массой до 360 (среднее число углеродных атомов в молекуле 14). С увеличением длины алкильной группы моющее действие АБС увеличивается, улучшаются технологические свойства.

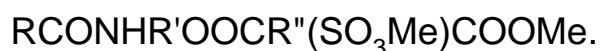
Алкилсульфонаты (АС) представляют большой интерес с точки зрения технологических и экологических свойств. АБС разлагается биохимически на

92,4 %, АС – на 99 %. ЛД₅₀ для АС – 2 г на 1 кг живого веса, они хорошо зарекомендовали себя в дерматологических препаратах. Олефинсульфонаты (ОС) обладают отличным моющим действием и значительно менее чувствительны к жесткости воды. Большое практическое значение имеют сульфаты первичных спиртов и их оксиэтилированные производные. Они обладают высокой скоростью биохимического окисления и 100 % биоокисляемостью. Оксиэтилированные продукты не чувствительны к жесткости воды.

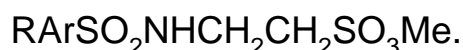
В настоящее время алкилсульфаты оксиэтилированных спиртов, а также сульфосукцинаты применяются в производстве косметических средств, мыл, шампуней. Натриевая соль лаурилсульфата входит в состав пенных препаратов и многих кремов в зарубежных препаратах.

Анионные ПАВ можно разделить на шесть основных групп:

1. Производные карбоновых кислот – мыла.
2. Первичные и вторичные алкилсульфаты, алкилфенилэтилсульфаты, алкилциклогенсилсульфаты и т.д.
3. Алкил- и алкиларилсульфонаты, сульфонаты сложных эфиров моно- и дикарбоновых кислот, олефинсульфонаты.
4. Сульфоэтоксилаты спиртов, карбоксиэтоксилаты спиртов, сульфоэтоксилаты карбоновых кислот, сульфоэтоксилаты алкилфенилэтиловых спиртов, диметаллические соли сульфоянтарной кислоты, соли сульфатов непредельных кислот.
5. Азотсодержащие ПАВ. Они характеризуются тем, что атом водорода при азоте в амидной группе имеет нейтральную реакцию. К ним относят: амидосульфонаты, амиды сульфокарбоновых кислот, амидосульфаты, амидокарбоксилаты, вещества с карбоксильной и сульфогруппой типа:



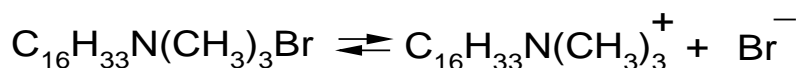
Вместо амидной группы во многих этих веществах может быть также сульфаниламидная группа, например:



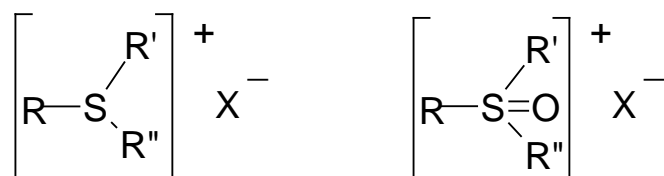
6. Соединения с другими гидрофобными и гидрофильными группами: соли перфторированных карбоновых кислот, перфторированных сульфоацетатов, моно- и диалкилфосфатов и фосфонатов.

К катионоактивным веществам (КПАВ) относятся соли длинноцепочечных алифатических первичных, вторичных и третичных аминов $\text{RNH}_2\text{H}^+\text{Cl}^-$, $\text{R}_2\text{NH}\text{H}^+\text{Cl}^-$ и $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$, четвертичные аммониевые основания $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ и соли алкилпиридиния, в которых могут быть использованы ионы Cl^- , Br^- , SO_3^- , CH_3COO^- и другие анионы.

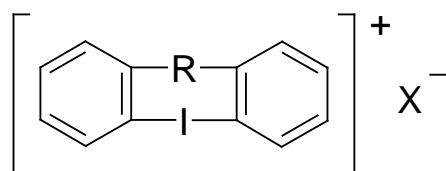
У катионоактивных ПАВ поверхностно активные свойства обусловлены свойствами катионов:



К катионным ПАВ в основном относятся азотосодержащие соединения, но в последние годы получили практическое значение КПАВ, не содержащие азота: соединения сульфония и сульфоксония:



соединения фосфония $[\text{R}_3\text{P}-\text{P}^+]\text{X}^-$, оксония $[\text{R}_3\text{As}-\text{P}^+]\text{X}^-$, соединения иодония

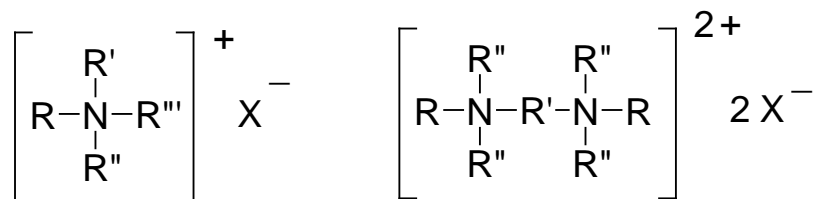


Азотсодержащие КПАВ можно разделить на *шесть основных групп*:

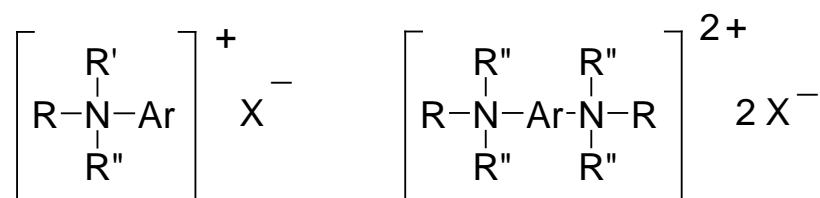
1. Соли аминов –



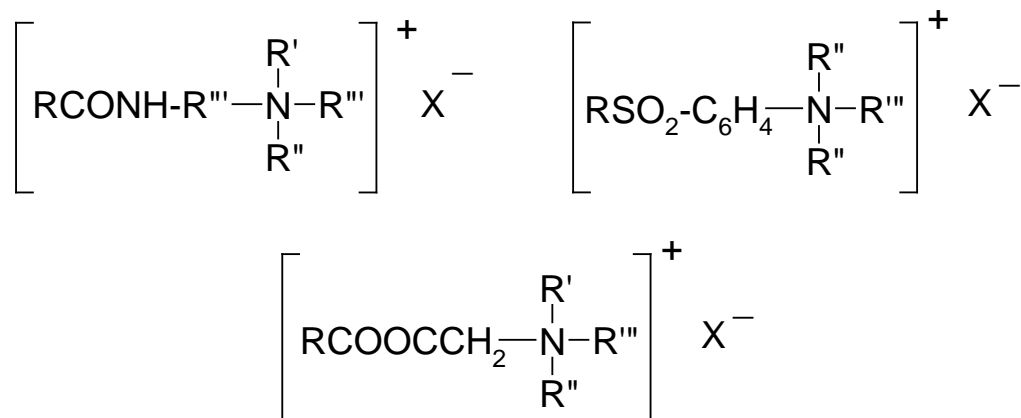
2. Моно- и бисчетвертичные аммониевые основания с алкильными цепями алифатической структуры –



3. Моно- и бисчетвертичные аммониевые соединения со смешанными алкильными цепями алифатической и ароматической структуры

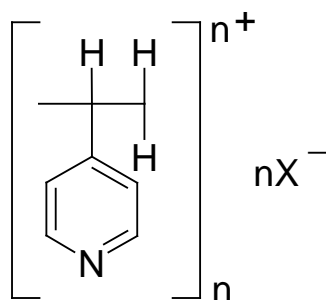


4. Четвертичные аммониевые основания с различными функциональными группами в гидрофобной цепи



5. Моно- и бисчетвертичные аммониевые основания с атомом азота в гетероциклическом кольце. Эта группа соединений объединяет сотни катионных ПАВ, имеющих промышленное значение. Это соединения пиридина, хинолина, фталазина, бензимидазола, бензтиазола, бензотриазола, производные пирролидина, имидазола, пиперазина, морфолина, тиаморфолина, пиперидина, бензоксазина и др.

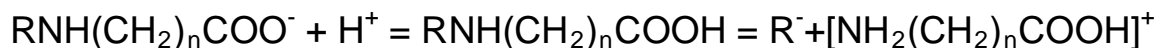
6. Полимерные КПАВ. Наибольшее распространение получил поливинилпиридиний галогенид –



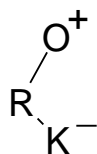
КПАВ по объему производства значительно уступают анионным и неионогенным, но ряд присущих им специфических ценных свойств обуславливает их эффективное применение во многих областях промышленности, в том числе и в технологии косметических препаратов. Ассортимент водомаслорастворимых КПАВ, отличающихся строением и длиной углеводородной цепи, выпускаемых иностранными фирмами, очень велик. Особенно перспек-

тивна в технологии группа четвертичных аммониевых соединений, так как эти вещества сочетают в себе поверхностно-активные и бактерицидные свойства. Но, необходимо помнить о том, что эта группа ПАВ является наиболее токсичной, оказывает раздражающее действие на кожу и слизистые.

Амфолитные ПАВ (АмПАВ) содержат две функциональные группы, одна из которых имеет кислый, другая – основной характер, например, карбоксильную и аминную группы. В зависимости от pH водного раствора амфолитные соединения обладают анионоактивными или катионоактивными свойствами:



Амфотерные ПАВ имеют общий вид:



где R – углеводородный радикал, обычно C₉-C₁₉, представляющий гидрофобную часть молекулы,

O⁺ – основная группа

K⁻ – кислотная группа (протонодонорная группа) } гидрофильная часть молекулы

Чаще всего амфотерные ПАВ содержат одновременно:

карбоксильную и аминную группу $\text{RN}^+\text{H R}_1\text{COO}^-$;

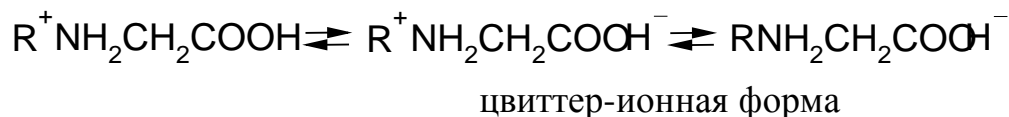
сульфоэфирную и аминную группу $\text{RN}^+\text{H R}_1\text{OSO}_3^-$;

сульфонатную и аминную группу $\text{RN}^+\text{H R}_1\text{SO}_3^-$.

Амфотерные ПАВ характеризуются тем, что могут отдавать или принимать протон в зависимости от того, в какой среде они находятся:

кислая среда

щелочная среда



В изоэлектрической точке заряды равны и молекула АмПАВ представляет собой цвиттерион. Кислотные и основные константы ионизации истинных АмПАВ весьма низкие и не сильно отличаются. Такие вещества сравнительно редки. Чаще всего встречаются катионно-ориентированные цвиттерионные ПАВ (ЦПАВ) и анионно-ориентированные ЦПАВ. Катионной группой обычно служат первичная, вторичная или третичная аминные группы, пиридиновая или

имидазолиновая группы. Принципиально вместо азота применяют карбоксильную, сульфонатную, сульфозэфирную и фосфатную группы.

Необходимым условием амфотерности ПАВ является близость констант кислотной и основной ионизации.

Степень превращения в ту или иную форму зависит от pH среды. В настоящее время амфотерные ПАВ применяются в растворах с pH 4,0-9,0.

В качестве катионной группы выступают первичная, вторичная и третичная аминогруппы, пиридиновая, имидазолиновая. Вместо соединения азота могут применяться сера, фосфор, мышьяк содержащие соединения.

Анионная группа представлена карбоксильной, сульфонатной, сульфозэфирной и фосфорнокислотной.

В СНГ промышленностью выпускаются и применяются карбоксибетаин, представляющий собой алкилдиметиламмонийацетат бетаин; циклимид – N-ацетил-NN'-бис, натрийкарбоксиметил-N¹-оксиэтилэтилендиамин-гидроксид; амидобетаин – тринатрий N, N, N¹-триацетат-2 [М-ацетил-N-(2-гидроксиэтил)-амино] этиламмоний гидроксид и др.: карбоксибетаин в качестве активной основы для приготовления моющих композиций, стабилизаторов пен, диспергатора кальциевых мыл, солюбилизатора, пенообразователя в жесткой воде, антистатика, эмульгатора, смачивателя и смягчителя в косметических композициях; циклимид – в качестве смачивателя в моющих композициях и шампунях, эмульгатора, моющего средства для посуды, гербицида и фунгицида; амидобетаин – в качестве пенообразователя и стабилизатора пены, эмульгатора, смачивателя, бактерицида, компонента косметических препаратов.

Некоторые представители группы амфотерных ПАВ используются в косметической практике. Благоприятное воздействие на кожу и слизистые оболочки обуславливает их использование для дерматологических препаратов, средств для ухода за детьми, а также шампуней, кремов.

Известными представителями группы амфотерных ПАВ являются Тего-Бетаин Л7 (Германия), Тегобетаин С (США), идентичные отечественному амидобетаину; Мизанолы НМ, СМ (США) – аналоги циклимида; Сульфобетаин Сари (США); Протинол, Эгалисал (Германия) – идентичные белковым гидролизатам и др.

Бетаин, в частности, Тего-Бетаин Л7, обычно комбинируют с другими ПАВ, преимущественно с НПАВ. Комбинации с некоторыми веществами, имеющими антимикробные свойства, часто приводят к их синергизму. Комби-

нании Тего-Бетаина Л7 с ПАВ обладают высокой пенообразующей способностью. Тего-Бетаин Л7 используется в дерматологической и косметической практике, 10 и 25 % водные растворы обладают хорошими очищающими свойствами. У новорожденных детей после обработки ими раздражение кожи уменьшается без дополнительной терапии. 40 % водные растворы применяются как шампуни для волос детей, страдающих себорейной экземой. После аппликации раствора не наблюдается раздражения даже в случае остро воспаленной кожи. 10 % растворы используются для смывания мазей и кремов, наносимых на кожу больных, страдающих псориазом и экземой.

Обычно Тего-Бетаин применяется в сочетании с натрия лаурилсульфатом, водным ланолином, пропиленгликолем и др. Исследование его пероральной переносимости показало, что, несмотря на присутствие в молекуле вещества четвертичной аммониевой группы, оно оказывает действие на уровне НПАВ.

Карбоксибетаин в виде водного раствора имеет среднюю молекулярную массу 290 ± 15 , представляет собой прозрачную жидкость, содержащую 30 % основного вещества. Карбоксибетаин малотоксичное вещество. Применяется в качестве компонента жидких моющих средств и антистатика в текстильной промышленности. Входит в состав средств для мытья нормальных волос.

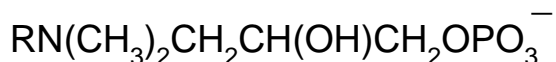
По химическому строению и по некоторому сходству в поведении Ам-ПАВ можно разделить на пять основных групп.

1. Алкиламинокарбоновые кислоты (ААКК) $RNH(CH_2)_nCOOH$, алкильный радикал амина обычно прямоцепочечный, а между аминной группой и карбоксильной радикал иногда имеет разветвленный характер; алкиламинофенилкарбоновые кислоты $RNHC_6H_4COOH$; ААКК с первичной, вторичной и третичной аминогруппами – $RNH(NH_2)COOH$, $RNH(NHR')COOH$, $RN(CH_3)CH_2COOH$; ААКК с промежуточной гидроксильной группой, с эфирной, сложноэфирной, амидной, сульфоамидной группами; ААКК с двумя и более амино- и аминодогруппами; ААКК с несколькими аминными и гидроксильными группами.

2. Алкилбетаины (АБ) представляют собой наиболее интересный раздел ЦПАВ. Их можно разделить на пять основных групп:

а) С-алкилбетаины $RCH[N(CH_3)_3]COO$ и N-алкилбетаины $RN(CH_3)_2CH_2COO$

б) сульфит-, сульфо- и фосфатбетаины:



в) амидобетаины $\text{RCONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{COO}^-$

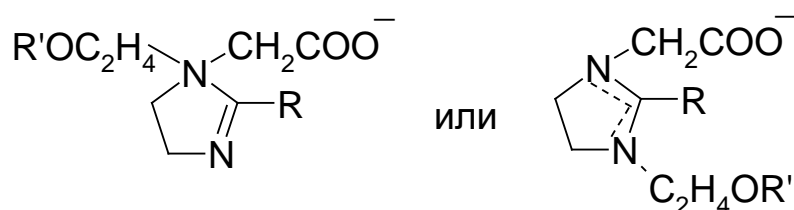
г) оксиэтилированные бетаины:



д) другие цвиттерионные ПАВ:

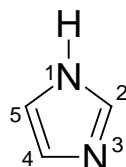


3. Производные алкилимидозолинов. Наиболее характерной структурой имидозолиновых АмПАВ (ИмАмПАВ) является такая, в которой анионные и катионные группы приблизительно равносильны:



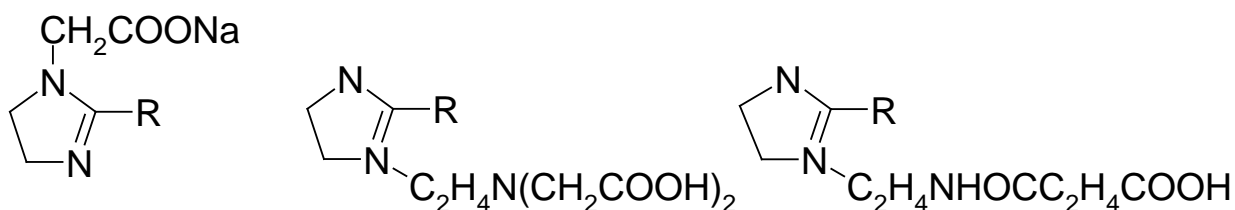
где R – углеводородный радикал $\text{C}_7\text{-C}_{17}$; R' – H, Na, CH_2COOMe .

ИмАмПАВ являются производными 4,5-дигидро-1,3-диазола или 4,5-дигидроимидазола:

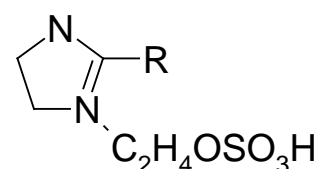
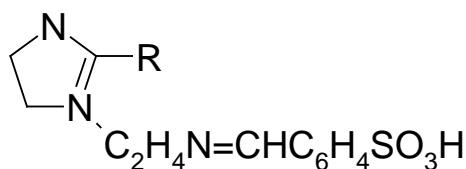
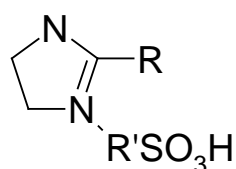


По структуре и методам синтеза их можно разделить на два основных класса – небетаинные и бетаинные, каждый из которых включает соединения карбоксилатного, сульфо- или сульфэфирного характера.

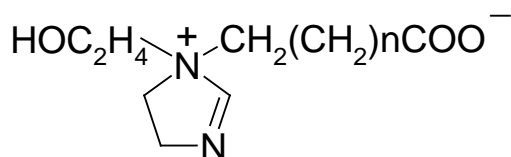
Карбоксибетаинные ИмАмПАВ:



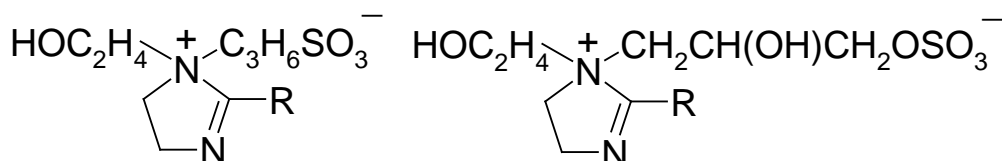
Сульфо- и сульфатнебетаинные ИмАмПАВ:



Карбоксибетаинные ИмАмПАВ:



Сульфо- и сульфабетаинные ИмАмПАВ:



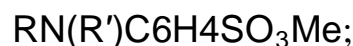
Сбалансированность ионизирующих групп обеспечивает этим соединениям хорошие санитарно-гигиенические и коллоидно-химические свойства.

4. Алкиламиноалкансульфонаты, –сульфаты (АААС). Анионно-ориентированные ЦПАВ легко переходят в цвиттерионную форму, что позволяет легко выделять их в чистом виде. Константа ионизации кислотной группы гораздо больше, чем основной, поэтому они применяются в щелочной среде. Однако в случае нескольких основных групп и при наличии рядом с кислотной других гидрофильных групп, они по свойствам и областям применения сходны с другими амфолитными ПАВ и обладают бактерицидным действием. В зависимости от констант ионизации их можно разделить на группы:

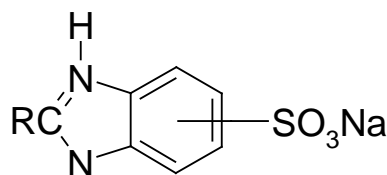
а) соли АААС₁ – $RN(R')R'''SO_3Me$;

б) соли АААС₂ – $RN(R')R''O_3Me$;

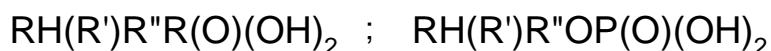
в) производные ароматических аминосульфокислот –



г) аминосульфаты с атомом азота в гетероциклах –



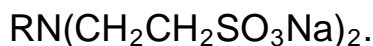
д) другие аминосоединения (фосфаты, фосфонаты и т.д.) –



где R – длинный углеводородный радикал; R' – короткий углеводород-

ный радикал; R'' – короткий двухвалентный радикал.

е) аминокислоты с двумя кислотными группами –



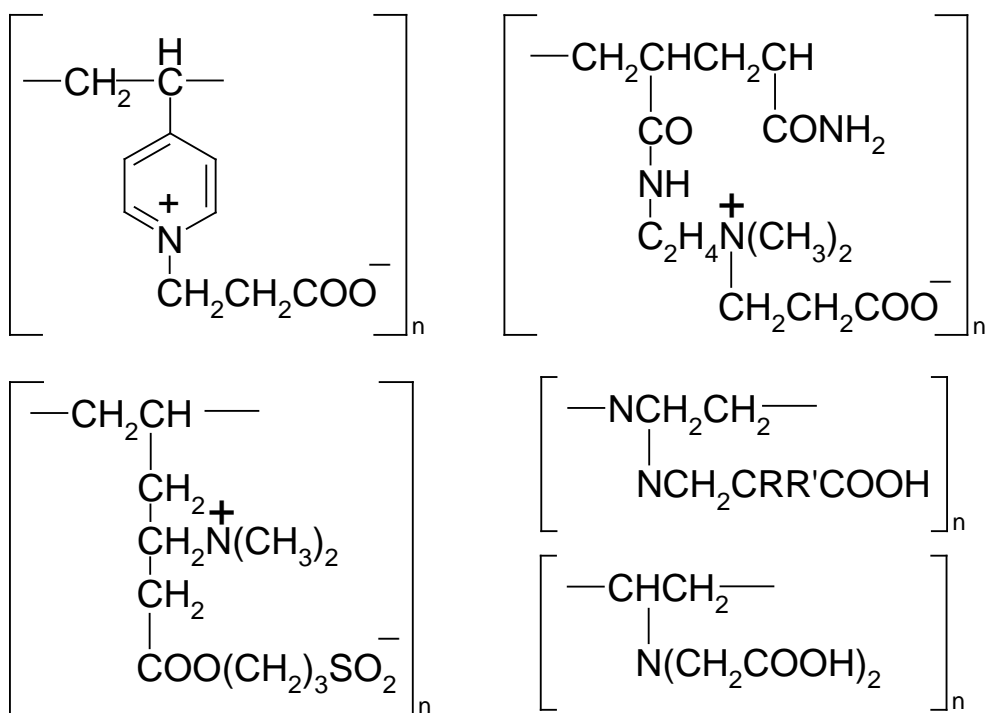
Их отличием является хорошая способность диспергировать кальциевые мыла и устойчивость к солям жесткости воды.

5. Полимерные амфолитные ПАВ (ПАмПАВ) можно разделить на три основные группы:

1) природные – белки, протеины, нуклеиновые кислоты и т.д.;

2) модифицированные природные: а) олигомерные гидролизаты белковых веществ; б) сульфатированный хитин; в) продукты последовательной ступенчатой конденсации аминов, формальдегида, альбумина и жирных кислот; г) производные целлюлозы, полученные введением карбоксильных и диэтанол-амидоэтильных групп;

3) синтетические, в молекулах которых сочетаются структурные признаки всех приведенных выше классов АмПАВ. Например:

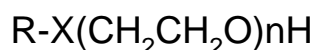


АмПАВ представляют собой наименее распространенную в промышленности группу ПАВ. В настоящее время их применяют преимущественно для получения косметических препаратов. Тем не менее, динамика роста их производства свидетельствует о том, что у них наибольшие перспективы развития. Основными преимуществами амфолитных ПАВ перед традиционными является удовлетворительные потребительские свойства (низкая токсичность, слабое

раздражающее действие на кожу, высокая биоразлагаемость), высокие антистатические свойства, возможность создавать на их основе бесфосфатных моющих средств. АмПАВ хорошо совмещаются в составах почти со всеми известными ПАВ и обладают слабым бактерицидным действием. Химическое строение АмПАВ предусматривает наличие в их структуре многих разнохарактерных функциональных групп и возможность построения их в различных комбинациях. При этом малейшее изменение в структуре отражается на химических и коллоидно-химических свойствах. Поэтому при появлении новых направлений в применении ПАВ и исследовании возможностей получения препаратов с заданными свойствами АмПАВ являются наиболее перспективными.

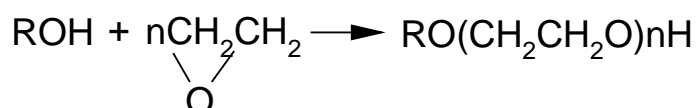
К группе **неионогенных ПАВ (НПАВ)** относятся спирты, продукты оксиэтилирования длинноцепочечных жирных кислот, спиртов, аминов, алкилфенолов $[RCOO(C_2H_2O)_nH, RCH_2O(C_2H_4O)_nH, RC_6H_5O(C_2H_4O)_nOH]$.

Неионогенные ПАВ имеют общую формулу:



где **R** – алкил; **X** – может быть атомом кислорода, азота, серы или функциональной группой $-COO-$, $-CONH$, $-C_6H_4O-$.

Многие соединения, содержащие подвижный водород (кислоты, спирты, фенолы, амины), конденсируясь с оксидом этилена, приводят к получению НПАВ:



Особую группу среди неионогенных ПАВ составляют защищенные коллоиды, обладающие сильной стабилизирующей способностью. К ним относятся производные целлюлозы, сапонины, лигносульфоновые кислоты, соли альгиновой кислоты и др. Между составом и коллоидно-химическими свойствами ПАВ существует определенная зависимость. Так, наиболее выраженным смачивающим действием обладают ПАВ с разветвленной структурой и с $R=C_{10}-C_{12}$, а стабилизирующей способностью – более высокие гомологи с прямолинейными цепями.

Неионогенные ПАВ по ассортименту и объемам потребления значительно превосходят ПАВ других классов. Это связано с их наименьшей токсичностью в сравнении с другими ПАВами. К ним относятся оксиэтилированные спирты, кислоты, фенолы, амины и амиды, алкилсульфаты, эфиры полиолов (глицерина, сорбита, пентаэритрита) и жирных кислот, эфиры ди- и триэти-

ленгликоля и жирных кислот и т.д.

В производстве фармацевтических и косметических препаратов применяются масло- и водорастворимые НПАВ. К преимуществам НПАВ по сравнению с ПАВ других классов следует отнести: возможность широкого изменения ГЛБ; стойкость к воздействию электролитов, солей; совместимость с ПАВ всех классов; низкая пенообразующая способность и высокая поверхностная активность; минимальная токсичность.

К этой же группе относятся и высокомолекулярные соединения (ВМС), которые кроме эмульгирующей способности обладают и рядом других положительных качеств (пленкообразующая, структурообразующая и т.д.).

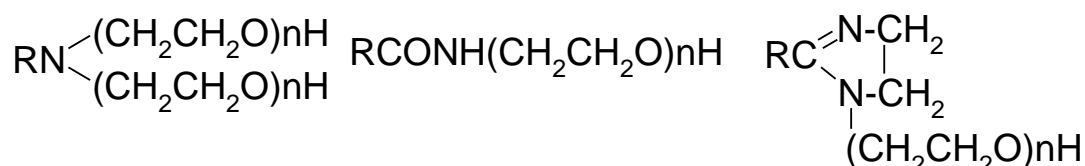
НПАВ можно разделить на одиннадцать групп, различающихся строением гидрофобной части молекулы, т.е. в зависимости от того, какие исходные вещества послужили основой получения их полигликолевых эфиров:

1. Спирты – предельные и непредельные, первичные, вторичные, циклические $RO(CH_2CH_2O)_nH$;

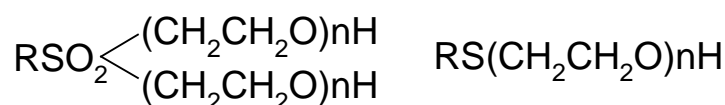
2. Карбоновые кислоты – $RCOO(CH_2CH_2O)_nH$;

3. Алкилфенолы и алкилнафтоны – $RC_6H_4O(CH_2CH_2O)_nH$, $RC_{10}H_8O(CH_2CH_2O)_nH$;

4. Амины, амиды, имидазолины –



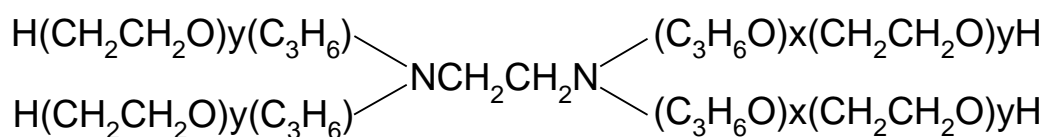
5. Меркаптаны и сульфамиды –



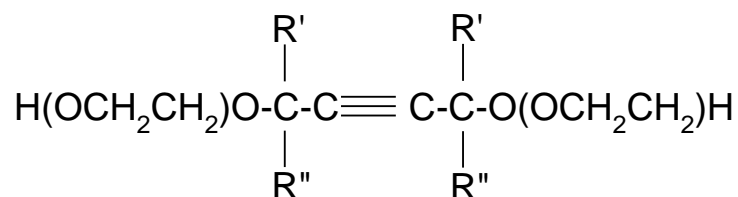
6. Полимеры, этилен- и пропиленгликоли:

плюроник – $H(CH_2CH_2O)_x(C_3H_6O)_n(CH_2CH_2O)_yH$

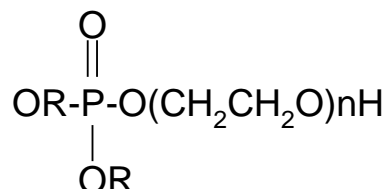
тетраник –



7. Алкилацетиленгликоли –



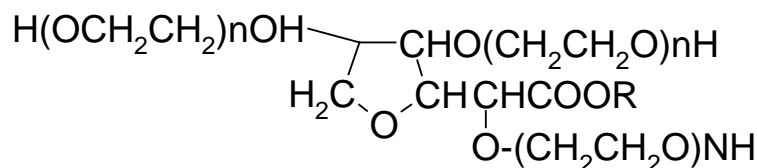
8. Эфиры фосфорной кислоты –



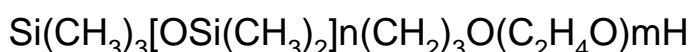
9. Эфиры пентаэритрита –



10. Продукты конденсации гликозидов с жирными спиртами, карбоновыми кислотами и оксидом этилена. К этому классу можно отнести группу твинов – продуктов присоединения оксида этилена к моноэфиру сорбитана и жирной кислоты –



11. Кремнийорганические НПАВ, например аддукты диметилполисилоксанов –



Основные классы ПАВ, используемых в качестве эмульгаторов приведены в табл. 15.1.

В дисперсных системах с водной средой эффективность действия ПАВ во многом зависит от их поверхностного натяжения, гидрофильно-липофильного баланса, критической концентрации мицеллообразования, способности образовывать структурированные адсорбционные слои.

В различных системах, особенно кремах, пенах, одно и то же ПАВ может оказывать противоположное действие в зависимости от его концентрации и других условиях применения, хотя его действие часто основано на одном и том же физико-химическом принципе. Молекулярный механизм действия ПАВ является основой, раскрывающей сущность процессов, что позволяет определить оптимальные рецептуры фармацевтических и косметических препаратов и ус-

ловия применения ПАВ.

Таблица 15.1

Основные типы ПАВ

Анионные ПАВ	
$\text{RC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na} (\text{R} = \text{C}_{10} - \text{C}_{14})$	Алкилбензолсульфонат
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{CHSO}_3\text{Na} \\ \diagup \\ \text{R}^1 \end{array} (\text{R} + \text{R}^1 = \text{C}_{11} - \text{C}_{17})$	Алкилсульфонат
$\text{R-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ($\text{R} = \text{C}_{10} - \text{C}_{14}$)	Олефинсульфонат
$\begin{array}{c} \text{R-CH}_2\text{-CH-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Гидроксиолефинсульфонат
$\text{R-CH-COOCH}_2\text{SO}_3\text{Na} (\text{R} = \text{C}_{14} - \text{C}_{16})$	Сульфонат эфира жирной кислоты
$\text{R-CH}_2\text{-O-SO}_3\text{Na} (\text{R} = \text{C}_{11} - \text{C}_{17})$	Сульфат жирного спирта
$\text{RO(C}_2\text{H}_4\text{O)}_n\text{OSO}_3\text{Na}$ ($\text{R} = \text{C}_{10} - \text{C}_{16}$, $n = 2 - 3$)	Сульфозтоксилат жирного спирта
Катионные ПАВ	
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^4 \end{array} \text{Cl}^-$	Четвертичные аммониевые соединения
Неионогенные ПАВ	
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{CHO-(C}_2\text{H}_4\text{O)}_n\text{-H} \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$	Оксиэтилированные спирты $\text{R} = \text{C}_8 - \text{C}_{18}$ $\text{R}' = \text{H}$; $n = 3 - 15$ – первичные $\text{R} + \text{R}' = \text{C}_{10} - \text{C}_{14}$; $n = 3 - 12$ – вторичные
Амфолитные ПАВ	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} (\text{CH}_2)\text{SO}_3^-$	Сульфобетаин
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}^+ \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}_2\text{COO}^-$	Карбоксибетаин

Многообразный характер влияния ПАВ на свойства поверхностей раздела: жидкость-газ, жидкость-твердое тело, жидкость-жидкость обусловлен их

способностью, адсорбируясь на поверхности раздела фаз и образуя агрегаты (мицеллы), понижать поверхностную энергию. ПАВ играют важную роль в диспергировании и растворении, в пенообразовании, в проявлении, например, бактерицидного эффекта, в его усилении либо ингибировании другими веществами. Кроме того, взаимодействуя с кожей и слизистыми, ПАВ существенно влияют на их состояние и проявление лечебного эффекта фармацевтических и косметических средств. Поэтому чтобы понимать и предсказать их действие, важно знать основные зависимости между структурой и свойствами растворов ПАВ, представлять направление изменения свойств в сложных многокомпонентных смесях (кремы, эмульсии, пены).

15.3. ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ И КРИТИЧЕСКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ МИЦЕЛЛООБРАЗОВАНИЯ (ККМ) ПАВ

Определение поверхностного натяжения – наиболее распространенное исследование при работе с ПАВ, так как на основе этих данных рассчитываются многие характеристики (адсорбция, поверхностная активность, способность к солюбилизации, пенообразование и т.д.).

ПАВ концентрируются на поверхности раздела фаз и вызывают понижение поверхностного натяжения. При этом молекулы ПАВ образуют мономолекулярные слои («пленки»), главными характеристиками которых являются давление слоя, температура и поверхность, приходящаяся на одну молекулу. Предварительно принимается, что гидрофобные группы ПАВ расположены параллельно друг другу и направлены наружу, а гидрофильные группы ориентированы внутрь жидкости. На межфазной поверхности раздела жидкость-жидкость (ж/ж) и жидкость-твердое тело (ж/тв) также адсорбируются молекулы ПАВ. Поверхностное натяжение жидкостей следует рассматривать как прямую связь межмолекулярных сил. Для характеристики ПАВ это свойство основное. Натяжение на межфазной поверхности раздела ж/ж составляется из натяжений в обоих граничных слоях.

Поверхностное натяжение измеряется разными способами: тензиометром Дю Нуи, пластинка Вильгельми; поднятие в капилляре (сталагмометр Траубе); лежащая капля; висящая капля; счет, вес, объем капель; максимальное давление пузырька (прибор Ребиндера) и др.

Выбор метода для определения поверхностного натяжения должен быть

компромиссом между точностью, легкостью проведения определения и пригодностью полученных результатов для корреляции. До настоящего времени методы исследования поверхностного натяжения не стандартизованы.

Все методы определения делятся на: *статические и динамические*. В работах в области технологии фармацевтических и косметических препаратов применяется, главным образом, динамический метод максимального давления пузырька (метод Кантора, Ребиндера). Суть его заключается в том, что через капилляр, опущенный в исследуемую жидкость, продуваются пузырьки воздуха или пропускаются капли другой жидкости и замеряется скачок давления при отрыве пузырька.

Следует отметить, что при выборе метода необходимо, в первую очередь, учитывать скорость установления равновесия в определяемой системе. К методам определения поверхностного натяжения однокомпонентных систем предъявляются менее жесткие требования, и поверхностное натяжение может быть определено практически любым методом, так же, как поверхностное натяжение растворов поверхностно-инактивных веществ (например, сахара) или веществ с отрицательной поверхностной активностью (растворы неорганических солей в воде).

ПАВ в растворах могут существовать как в молекулярной, так и в коллоидно-мицеллярной формах. Переход из молекулярного состояния в коллоидное совершается в определенной концентрационной области, характерной для каждого ПАВ и связанной со строением его молекул. На кривых зависимости свойство-состав обычно появляется излом, свидетельствующий об изменениях в системах. При этом одна из ветвей кривой описывает свойства системы в молекулярном состоянии, а другая – в коллоидном. Точку перелома условно считают соответствующей переходу молекулы \leftrightarrow мицеллы, т.е. ***критической концентрацией мицеллообразования (ККМ)***. Механизм мицеллообразования полностью еще не выяснен. Явление солюбилизации косвенно подтверждает, что мицеллообразование можно рассматривать как фазовый переход. Способность к мицеллообразованию составляет важнейшую характерную особенность коллоидных ПАВ, с которой связаны многие свойства их растворов.

При мицеллообразовании резко изменяются объемные свойства растворов ПАВ: плотность, электропроводность, коэффициент преломления, осмотические эффекты, оптические свойства (мутность) и др. Измерение этих свойств, как и поверхностного натяжения, лежит в основе разнообразных методов определения ККМ, их более 20.

Для определения ККМ готовят 10 растворов ПАВ различной концентрации и измеряют их поверхностное натяжение. Строят график зависимости поверхностного натяжения от концентрации ПАВ. По резкому излому кривой определяют концентрацию, которая соответствует ККМ.

15.4. ГИДРОФИЛЬНО-ЛИПОФИЛЬНЫЙ БАЛАНС (ГЛБ) ПАВ

Ввиду того, что потребителями эмульгаторов являются самые различные области промышленности, требования, предъявляемые к стабильности эмульсий, различны, выбор наиболее рационального эмульгатора для стабилизации данной эмульсии составляет значительные трудности, особенно в связи с необычайно быстрым ростом числа эмульгаторов, количество которых уже в начале 60-х годов превышало тысячу. Перед потребителем эмульгаторов всегда стоит вопрос о том, стойкость какого типа эмульсии обеспечивается данным эмульгатором и является ли он лучшим в том смысле, чтобы с наименьшим количеством эмульгатора получить наиболее стабильную эмульсию. На первую часть вопроса отвечает *правило Банкрофта*, гласящее, что гидрофильные эмульгаторы, растворимые или диспергируемые в воде образуют эмульсии типа м/в, маслорастворимые эмульгаторы дают эмульсии типа в/м. Правило Банкрофта можно сформулировать иначе: фаза, в которой эмульгатор растворим, всегда будет дисперсионной средой. Что же касается второй части вопроса, интересующего изготовителя эмульсии, какой же эмульгатор окажется наилучшим именно для данной эмульсии, то химическая природа эмульгатора, сама по себе имеющая громадное значение для правильного выбора подходящего эмульгатора, не может служить критерием оценки его качества, так как для стабилизации эмульсии гораздо большее значение имеет так называемый *гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ)*. Этот термин предложен Гриффином, им же разработаны простейшие методы определения и вычисления ГЛБ для неионных поверхностно-активных веществ.

Какой смысл вкладывается в понятие ГЛБ? Чтобы ответить на этот вопрос рассмотрим поведение эмульгатора в эмульсии. Каждый эмульгатор является амфифильной молекулой, причем в различных эмульгаторах величина гидрофильной и гидрофобной части колеблется в широких пределах. Когда с помощью данного эмульгатора удастся сильно снизить поверхностное натяжение на границе в/м и тем самым создать длительно стойкую эмульсию, это означает, что гидрофильная часть, погружившаяся в воду, и гидрофобная часть, погружен-

ная в масло, находятся с водной и масляной фазами в гидрофильно-липофильном равновесии, иначе это равновесное состояние принято называть *гидрофильно-липофильным балансом*. Если же эмульгатор излишне растворим в масле или слишком растворим в воде, то он втягивается больше в ту фазу, в которой он лучше растворяется, и на поверхности раздела фаз он не накапливается в количестве, обеспечивающем стабильность эмульсии. В этом случае нет гидрофильно-липофильного равновесия между эмульгатором и масляной и водной фазами.

Большое количество ПАВ, выпускаемых различными отраслями промышленности, и многообразное использование их в различных целях заставило искать для них рациональную классификацию, которая позволяла бы экспериментатору руководствоваться ею в выборе таких веществ и избежать повторения проделанных ранее работ. Такую классификацию, основанную на ГЛБ, также предложил Гриффин. В основу своей системы он положил линейную шкалу чисел, характеризующих действие ПАВ. В соответствии с этой шкалой каждому веществу приписывается определенное число. Предполагается, что для смеси ПАВ число ГЛБ равно их среднеарифметическому значению. Между числами ГЛБ ПАВ и их растворимостью в воде существует определенная корреляция (табл. 15.2).

Таблица 15.2

Значения чисел ГЛБ и применение НПАВ

Растворимость в воде	Число ГЛБ	Применение
Не диспергируется	0 – 3	Пеногасители
Диспергируется плохо	3 – 6	Эмульгаторы в/м
То же	6 – 9	Смачиватели
Мутная дисперсия	9 – 13	Эмульгаторы м/в
Полу- или прозрачный раствор	13 – 15	Пенообразователи
Прозрачный раствор	15 – 20	Солубилизаторы

Система ГЛБ позволяет количественно оценить и выразить в виде условных групповых чисел степень взаимодействия с водой отдельных групп, из которых состоит молекула ПАВ. Групповые числа гидрофильных групп положительны, а липофильных – отрицательны. Значения ГЛБ ПАВ располагаются в пределах от 1 до 40. Чем больше баланс сдвинут в сторону гидрофильности, тем выше число ГЛБ. Для НПАВ составлена шкала величин ГЛБ от 0 до 20, соответствующая области их применения. Ионоактивные ПАВ характеризуются

числами ГЛБ от 18 до 40, неионные полностью липофильные вещества (например, стеариновая кислота) ГЛБ равно 0.

Надо отметить, что вещества с одинаковыми значениями ГЛБ не обязательно должны обладать одинаковой водо- и маслорастворимостью. Такой строгой пропорциональности нет. Тем не менее, можно сделать некоторое представление о величине ГЛБ эмульгатора по его поведению в воде (табл. 15.2).

Система ГЛБ является в известной степени формальной, так как она исходит из стехиометрического состава соединения и не учитывает геометрических особенностей строения его молекул, например, изомерии. Она позволяет определить области применения ПАВ, не характеризуя достаточно полно его эффективность. Тем не менее, система чисел ГЛБ позволяет систематизировать весьма запутанные и порой противоречивые данные по свойствам различных ПАВ и их смесей и способствует эффективной организации поиска оптимальных рецептур фармацевтических и косметических препаратов

Классификация ПАВ и хотя еще полуэмпирический метод их выбора при составлении различных рецептур эмульсионных препаратов, основанные на ГЛБ, явились важным вкладом в теорию и практику использования ПАВ. Знание величин ГЛБ значительно облегчило и упростило поиск соответствующих ПАВ при решении различных вопросов в технологии эмульсий. Так, в зарубежных рекламных статьях и бюллетенях по ПАВ величины ГЛБ фигурируют обязательно как основная их характеристика.

Методы определения ГЛБ можно разделить на *расчетные по формулам*, которые базируются на молекулярной структуре ПАВ, и *экспериментальные*. Последние основаны на измерении каких-либо свойств или параметров ПАВ, связанных с их ГЛБ.

Расчетные методы определения. Метод Griffin. Для НПАВ составлена шкала величин ГЛБ от 0 до 20. Нуль имеют неионные полностью липофильные вещества, например, стеариновая кислота. ГЛБ 20 присуще неионным полностью гидрофильным веществам, таким, как оксиэтилированные производные. ПАВ различной степени оксиэтилирования имеют промежуточные значения ГЛБ, которые могут быть вычислены, если известно содержание оксиэтиленовой цепи в молекуле:

$$\text{ГЛБ} = \frac{E}{5}; \quad (15.3)$$

где E – весовое (%) содержание гидрофильной части в молекуле ПАВ.

Таким образом, для оксиэтилированных НПАВ величина ГЛБ показывает 1/5 весового процентного содержания гидрофильной части в молекуле. Когда ПАВ имеет ГЛБ 5, 10, 15 – это означает, что молекулярная масса гидрофильной части равна соответственно 25, 50 и 75 от общей молекулярной массы ПАВ. Таким образом, ГЛБ 10 представляет ПАВ, в котором гидрофильная и липофильная части полностью уравновешены. Меньшие значения ГЛБ показывают доминирование липофильной группы, а большие – гидрофильной.

Выведено несколько уравнений для НПАВ, базирующихся на их молекулярной структуре. Уравнения отражают процентное весовое содержание гидрофильных и липофильных групп в молекуле ПАВ и лишь несколько видоизменяются от одной химической группы ПАВ к другой.

Для легкоомыляющихся эфиров жирных кислот и полиолов ГЛБ может быть рассчитан по формуле:

$$\text{ГЛБ} = 20 \cdot \left(1 - \frac{40}{\text{Кч}} \right); \quad (15.4)$$

где 40 – число омыления эфиров,

Кч – кислотное число жирной кислоты.

Для трудноомыляемых эфиров, например, оксиэтилированных производных предложена другая формула расчета:

$$\text{ГЛБ} = \frac{E + P}{5}; \quad (15.5)$$

где E – весовой процент ПЭО части,

P – весовой процент гидрофильной части, приходящейся на многоатомный спирт (глицерин, сорбит и др.)

В случае эфиров, гидрофильная часть которых состоит только из одного полиэтиленоксидного остатка, например оксиэтилированных кислот и одноатомных жирных спиртов, формула приобретает вид:

$$\text{ГЛБ} = \frac{\text{М.в. гидрофильной части} \times 100}{5 \text{ М.в. ПАВ}} = \frac{E}{5} \quad (15.6)$$

Для неионогенных ПАВ, конденсированных с оксидом пропилена, а также содержащих атомы азота или серы эти формулы неприменимы. ГЛБ указанных ПАВ представляет частные случаи, не связанные с их весовым составом. Здесь надо применять экспериментальные методы определения. Кроме того, ГЛБ ионогенных ПАВ также не следует вешевой основе. Эти ПАВ чаще всего имеют гидрофильную группу с очень маленькой молекулярной массой и высо-

кие значения ГЛБ. Их гидрофильность очень велика за счет диссоциации молекул на ионы.

Метод Kawakami. Kawakami без объяснения природы коэффициентов предлагает следующую формулу:

$$\text{ГЛБ} = 7 + 11,7 \cdot \left(\frac{M^I}{M^{II}} \right); \quad (15.7)$$

где M^I - молекулярная масса гидрофильной части ПАВ,
 M^{II} - молекулярная масса ПАВ.

Это уравнение практически применяется редко.

Метод Моогe-Bell. Эти авторы вводят новое понятие «гидрофильно-липофильное число» (ГЛЧ). По их мнению, молекулы оксиэтилированных ПАВ хорошо сбалансированы, когда гидрофильная часть, выраженная в единицах оксида этилена, соответствует приблизительно 2/3 липофильной части, выраженной в углеродных единицах. Отсюда ГЛЧ находится по формуле:

$$\text{ГЛЧ} = \frac{\text{число единиц окиси этилена} \times 100}{\text{число углеродных единиц липофильной части}}; \quad (15.8)$$

Например, для цетилового спирта, оксиэтилированного 10 молями оксида этилена, ГЛЧ равно:

$$\text{ГЛЧ} = \frac{10 \times 100}{16} = 62,5 \quad (15.9)$$

Величины ГЛЧ ПАВ расположены от 20 для очень липофильных соединений до 150 для весьма гидрофильных ПАВ (табл. 15.3).

Таблица 15.3

Классификация ПАВ, основанная на ГЛЧ

Характеристика ПАВ	ГЛЧ	Область применения
Сильно липофильные	20	Эмульгаторы м/в
Средне липофильные	40	Эмульгаторы в/масло
Молекулярно-уравновешенные ПАВ	65	Смачивающие и диспергирующие
Средне гидрофильные	125	Эмульгаторы м/в
Сильно гидрофильные	150 и выше	Солубилизаторы

Недостаток этого метода заключается в том, что он применим только к оксиэтилированным продуктам. ГЛЧ ПАВ сильно отличаются от их ГЛБ, однако между ними имеется экспоненциальная зависимость.

Метод Davies. Различным функциональным группам и сочетаниям атомов,

входящих в молекулы ПАВ, автор приписывает определенные гидрофильные коэффициенты, которые называет «*групповыми числами*». Они положительны для гидрофильных групп и отрицательны для липофильных. Для ряда функциональных групп величины гидрофильных коэффициентов зависят от места, которое они занимают в молекуле ПАВ. У групп, имеющих заряд, групповое число зависит от потенциала диспергированных частиц и их доли поверхности, покрытой адсорбированными молекулами эмульгатора. Поэтому ГЛЧ ионных ПАВ не является постоянным и его невозможно подсчитать (табл. 15.4).

Таблица 15.4

Групповые числа

Группы	Групповые числа	
	по Davies	по Rimlinger
<u>Гидрофильные группы:</u>		
-SO ₄ Na	38,7	
-COO-K	21,1	
-COONa	19,1	
N (третичный амин)	9,4	
Эфир (свободный)	2,4	(0,3) 7
Эфир (сорбитановое кольцо)	6,8	
-COOH	2,1	1,5
Свободный гидроксил -ОН	1,9	1,9
-ОН (сорбитановое кольцо)	0,5	
-О-	1,3	
<u>Липофильные группы:</u>		
-CH ₃ , -CH ₂ , -CH ₃	- 0,475	- 0,475
=CH-	- 1,14	- 1,13
<u>Производные группы:</u>		
-(CH ₂ -CH ₂ -O)-	0,33	0,9
-(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O)-	- 0,15	

ГЛБ ПАВ рассчитывается согласно формуле:

$$\text{ГЛБ} = 7 + \sum (\text{групповое число гидрофильной части}) + \sum (\text{групповое число липофильной части}) \quad (15.10)$$

По методу Davies, ГЛБ является линейной функцией суммы групповых чисел оксиэтильных звеньев в молекуле ПАВ. Для ПАВ небольшой степени оксиэтилирования значения ГЛБ, вычисленные согласно методам Griffin и Davies, достаточно близки между собой. Для ПАВ с высоким содержанием оксиэтильной части величины ГЛБ, рассчитанные по Davies, будут значительно меньше.

Суммирование вкладов всех групп ведется с учетом знака группового числа. Он положителен для лиофильных групп и отрицателен для липофильных и некоторых сложных групп. Например, для олеата натрия $C_{17}H_{33}COONa$, имеющего лиофильную группу $-COONa$ с групповым числом 19,1 и 17 липофильных групп с групповым числом $-0,475$, получается $ГЛБ = 19,1 - 0,475 \times 17 + 7 = 18,025$. По данным Девиса, расчетные и экспериментальные значения ГЛБ удовлетворительно совпадают (табл. 15.5).

Описанный способ расчета ГЛБ по групповым числам имеет целый ряд недостатков. Он не учитывает полярность различных молекул ПАВ, которая способствует увеличению гидрофильности соединений. Метод Davies применим лишь в том случае, когда молекулярная структура ПАВ хорошо известна.

Griffin предположил, что тип образующейся эмульсии и, следовательно, понятие ГЛБ можно объяснить через относительные скорости коалесценции эмульсии м/в и в/м и распределение эмульгатора между масляной и водной фазами. Теория Davies весьма логично объясняет систему ГЛБ, однако в ее основе лежит предположение, что при диспергировании двух жидкостей образуется множественная эмульсия и сохраняются только капли более устойчивой эмульсии. Это предположение не подтверждается при диспергировании многих систем.

В табл. 15.5 приведены величины ГЛБ, рассчитанные двумя методами.

Таблица 15.5

Значение ГЛБ ПАВ

ПАВ	по Griffin	по Davies
Натрия лаурилсульфат	40	40
Калия олеат	20	20
Натрия олеат	18	18
Твин-80	15	15,8
Спен-20	8,6	8,5
Спен-40	6,7	6,6
Спен-60	5,9	5,7
Спен-80	4,3	5,0
Монолуарат пропиленгликоля	4,5	4,6
Дистеарат сорбитана	3,5	3,9
Моностеарат глицерина	3,8	3,7
Моностеарат пропиленгликоля	3,4	1,8
Тристеарат сорбитана	2,1	2,1
Цетиловый спирт	1	1,3
Олеиловый спирт	1	1
Тетрастеарат сорбитана	0,5	0,3

Метод Rimlinger. Этот автор, как и Davies, вводит различные групповые числа или гидрофильные коэффициенты, которые представлены в табл. 15.4. Они были определены, с одной стороны, на основании результатов Griffin, а с другой, по этанольному показателю ПАВ. *Этанольным показателем* считалось количество этанола, необходимое, чтобы сделать изотропной эмульсию, образованную толуолом, водой и ПАВ.

Гидрофильные коэффициенты положительны для гидрофильных групп и отрицательны для липофильных. Для одной и той же группы их величина может быть различной и зависеть, например, от ее локализации в молекуле.

Для ПАВ данной структуры величина ГЛБ рассчитывается по формуле:

$$\text{ГЛБ} = 10 + \Sigma (\text{групповое число гидрофильной части}) + \Sigma (\text{групповое число липофильной части}) \quad (15.11)$$

ГЛБ в системе Rimlinger является линейной функцией числа звеньев оксида этилена в молекуле ПАВ.

Цифры ГЛБ, рассчитанные по методу Davies, в ряде случаев значительно ниже, чем по методу Rimlinger. Это объясняется разными групповыми числами оксэтильных групп в этих системах.

Экспериментальные методы определения. Они распределены по следующим группам:

1. Методы, основанные на растворимости ПАВ: по растворимости ПАВ в воде, по водному титрованию, по определению теплоты растворения ПАВ.
2. Хроматографические методы: хроматография на бумаге, газо- и жидкостная хроматография (по коэффициентам распределения, по индексам полярности ПАВ).
3. Методы, основанные на определении некоторых поверхностно-активных и коллоидно-мицеллярных свойств ПАВ: по коэффициентам межфазного натяжения, по коэффициентам растекания, по ККМ, по работе адсорбции.
4. По температуре помутнения растворов ПАВ.
5. По тестам эмульгирования и инверсии фаз эмульсий.
6. По диэлектрической константе.
7. По спектрам ЯМР.
8. Другие методы: титриметрический метод, основанный на миграции индикатора, мультирегрессиональный метод и др.

Система чисел ГЛБ дает возможность оценить область применения ПАВ

и возможные его свойства, позволяет систематизировать весьма путанные данные по эмульгирующим свойствам различных ПАВ и их смесей и способствует эффективной организации поиска оптимальных эмульгирующих составов. При этом суммарный ГЛБ смеси ПАВ можно рассчитать по формуле:

$$\text{ГЛБ смеси ПАВ} = \frac{(X_1 \text{ГЛБ}_1 + X_2 \text{ГЛБ}_2)}{100}; \quad (15.12)$$

где X_1 и X_2 – процентное содержание первого и второго ПАВ в смеси;
 ГЛБ_1 и ГЛБ_2 – гидрофильно-липофильный баланс первого и второго эмульгатора.

Величина ГЛБ характеризует не только поверхностно-активное вещество, но и «требуемое» значение ГЛБ для масляной фазы, фактически то значение ГЛБ эмульгатора, который образует максимально устойчивую эмульсию с этой фазой. Это значение наиболее часто определяют по аддитивной схеме с помощью двух ПАВ, значения ГЛБ которых известны и которые обеспечивают наивысшую стабильность эмульсионной системы. Для каждой масляной фазы характерно определенное значение числа ГЛБ. При этом значении образуется наиболее стабильная эмульсия, но так как имеется 2 типа эмульсий, в/м, м/в, то таких значений ГЛБ тоже должно быть два. В табл. 15.6 приведены полученные Гриффиным числа ГЛБ для некоторых масел, являющихся внешней или внутренней фазой эмульсий.

Таблица 15.6

Числа ГЛБ, при которых происходит эмульгирование липофильных веществ

Вещества липофильной природы (масляная фаза)	Тип эмульсии	
	вода/масло	масло/вода
Кислоты:		
Лауриновая	-	16
Линолевая	-	16
Олеиновая	-	17
Риценолевая	-	16
Стеариновая	-	17
Спирты:		
Цетиловый	-	13-15
Дециловый	-	14
Лауриловый	-	14
Тридециловый	-	14
Масла:		
Касторовое	-	14

Хлопковое	-	7,5
Парафиновое (тяжелое)	4	10,5
Парафиновое (легкое)	4	10-12
Петролят	-	7-8
Силиконовое	-	10,5
Воски:		
Пчелиный	5	9
Карнаубский	-	14,5
Микрокристаллический	-	9,5
Ланолин безводный	-	12
Вазелин	4	10,5
Парафин	4	10

Из таблицы видно, что если в эмульсии с участием легкого минерального масла применен маслорастворимый эмульгатор с числом ГЛБ, равным 4, то получится стойкая эмульсия типа в/м. При участии же эмульгатора с числом ГЛБ 10-12 образуется тоже стойкая эмульсия, но обратного типа, м/в. Такая эмульсия может быть разбавлена водой без расслоения.

Когда речь идет о ГЛБ масла, прибавляется термин «требуемый» или «необходимый», так как «необходимое значение ГЛБ» означает, что необходимо создать определенный ГЛБ, присущий смеси эмульгаторов, при котором данное масло дает стабильную эмульсию.

Хотя по числам ГЛБ можно судить о том, является ли данное вещество эмульгатором, однако подходит ли он для стабилизации данной эмульсии еще неизвестно. Это еще зависит от химической природы эмульгатора, и помимо этого надо учитывать ряд технических и экономических соображений.

Зная величины ГЛБ отдельных компонентов эмульсии, можно рассчитать общее значение ГЛБ для данной системы. Величина ГЛБ, полученная в результате вычисления, показывает, что для эмульгирования данной системы необходим эмульгатор (или смесь эмульгаторов) с такой же величиной ГЛБ.

При нагревании растворов ПАВ прочность водородных связей оказывается недостаточной, чтобы удерживать молекулы воды у эфирных кислородных атомов эмульгаторов. Кроме того, с увеличением температуры происходит рост мицелл неправильной формы, что ограничивает их подвижность. Выше некоторой температуры наступает помутнение раствора и разделение фаз. Помутнение и разделение фаз является обратимыми процессами. При охлаждении эти явления исчезают. Растворимость оксиэтилированных соединений в воде свя-

зана с образованием водородных связей между водой и оксиэтильной цепочкой. Энергия водородной связи, составляющая около 7 ккал/моль, недостаточно велика, чтобы удерживать присоединившуюся к оксиэтилированным веществам воду при нагревании. Поэтому при повышении температуры агрегаты ПАВ становятся все более крупными, пока при определенной температуре не появляется помутнение.

Температура помутнения является индивидуальной для каждого ПАВ и называется «точкой помутнения». Она зависит от длины оксиэтильной цепи и соотношения гидрофильной и гидрофобной частей в молекуле ПАВ. Найдена зависимость между температурой помутнения раствора и ГЛБ ПАВ (табл. 15.7).

Таблица 15.7

Зависимость между температурой помутнения и ГЛБ ПАВ

Температура помутнения (°C)	ГЛБ
40	13
65	14
82	15
94	16
100	17

Недостатком этого метода является то, что не все ПАВ имеют точку помутнения. Кроме того, доказано, что соотношение между ГЛБ и температурой помутнения не всегда линейно.

В настоящее время многие эмульгаторы, обеспечивающие высокую стабильность эмульсионных систем, отнесены к нежелательным и даже опасным компонентам современной номенклатуры фармацевтических и косметических препаратов. В значительной мере это относится к ПАВ, применение которых приводит к повреждению рогового слоя и раздражению слизистых оболочек.

Катионные ПАВ и мыла (анионные ПАВ природного происхождения) редко используются в качестве эмульгаторов, так как они являются самой частой причиной возникновения контактных дерматитов. К наиболее щадящим и безопасным относятся неионогенные ПАВ.

В современных рецептурах эмульсионных фармацевтических и косметических средств широко используют в качестве эмульгирующих добавок ПАВ неионогенного характера – производные жирных кислот и полимерных спиртов, жирные спирты, спирты ланолина и т.д. Оксиэтилирование таких производных придает им свойства гидрофильности и позволяет использовать в каче-

стве гидрофильных ПАВ: оксиэтилированные эфиры жирных кислот и сорбита (твины), оксиэтилированные эфиры жирных кислот и глицерина, оксиэтилированные ланолины и т.д.

Рациональное сочетание ПАВ с преобладанием гидрофильных и гидрофобных свойств лежит в основе создания т.н. эмульгирующих смесей, стабилизирующий эффект которых в отношении гетерогенных систем превышает эмульгирующую способность ПАВ одного вида. Это связано, прежде всего, с тем, что сочетание ПАВ различных типов дает возможность получить суммарное значение ГЛБ смеси ПАВ близкое к значению критического ГЛБ масляной фазы эмульсии, что в свою очередь повышает толщину адсорбционного слоя и соответственно повышает устойчивость эмульсий.

В отличие от мазей, густых и собственно кремов, жидкие эмульсии характеризуются большей чувствительностью в плане физической стабильности, которая может быть обеспечена созданием в объеме дисперсионной водной среды формирующих консистенцию гелевых структур. Трехмерная пространственная сетка, способствующая стабилизации диспергированной масляной фазы в объеме водной среды, обеспечивается посредством введения полиморфных водорастворимых соединений и стабилизируется ПАВ.

В практике приготовления эмульсий использование системы ГЛБ оказывается весьма плодотворным, так как обеспечивается аргументированный выбор индивидуального эмульгатора или смеси эмульгатора и стабилизатора.

Для правильного использования системы ГЛБ необходимо проделать следующие этапы работы:

1. Определить «требуемое» значение ГЛБ для масляной фазы. Чаще всего это легко сделать простым расчетом, так как эти значения для тривиальных масел хорошо известны. Например, требуется приготовить эмульсию типа м/в следующего состава:

вазелиновое масло	35 %
ланолин	1 %
цетиловый спирт	1 %
эмульгатор	7 %
вода	56 %

Подсчитываем «требуемый» ГЛБ по правилу аддитивности:

Состав масляной фазы		«Требуемый» ГЛБ	Вычислено значение ГЛБ
Вазелиновое масло	94,6 %	11	$0,946 \times 11 = 10,4$
Ланолин	2,7 %	10	$0,27 \times 10 = 0,3$
Цетиловый спирт	2,7 %	15	$0,27 \times 15 = 0,4$

«Требуемое» значение ГЛБ масляной фазы равно 11,1 ($10,4+0,3+0,4$). Следовательно, для приготовления стабильного лекарственного средства нужен эмульгатор с числом ГЛБ около 11.

Если для одного или несколько компонентов масляной фазы «требуемое» ГЛБ неизвестно, можно найти его одним из вышеописанных методов. Проще всего с помощью пары эмульгаторов, для этого достаточно испытать их действие на 6-7 образцах испытуемого масла с прибавлением к нему эмульгаторов в различных соотношениях, чем создается разное значение ГЛБ. Может оказаться, что все 6-7 эмульсий оказались стабильными или, наоборот, расслоившимися. В первом случае уменьшается общее количество прибавляемых эмульгаторов, во втором увеличивается.

2. После нахождения «требуемого» для масла ГЛБ и подбора эмульгатора с близким значением ГЛБ, необходимо еще подобрать эмульгатор по химическому типу. Из практики известно, что эмульгаторы различной химической природы, имеющие одинаковые значения ГЛБ, неодинаково пригодны для приготовления данной эмульсии. Однако нет правил, по которым можно было бы сразу подобрать эмульгатор нужной химической природы.

Скорее известны ограничения, когда тот или иной эмульгатор непригоден для стабилизации данной эмульсии. Например, известно, что мыла не применимы в кислой среде, эфиры омыляются в щелочной среде, ионогенные эмульгаторы непригодны при наличии веществ противоположного ионного заряда и т. д.

3. Очень часто для стабилизации эмульсии применяют не индивидуальный эмульгатор, с подходящим значением ГЛБ, а смесь эмульгаторов 1-го и 2-го рода. С первого взгляда может показаться странным, для какой цели в одну и ту же эмульсию вводят два эмульгатора противоположного типа. Не приведёт ли это к обращению фаз и распаду эмульсии? Антагонистическое действие эмульгаторов, конечно, может проявиться, если применяются такие количества эмульгаторов, три которых возможна инверсия, или полная взаимная нейтрализация эмульгирующего действия. Если же подобрать смесь эмульгаторов по принципу аддитивного сложения их значений ГЛБ, то можно с большой точностью найти два значения ГЛБ, одно из которых отвечает эмульсии м/в, а другое – эмульсии в/м. Применяя смеси эмульгаторов разного типа, при значении ГЛБ, равном 4,8, получают стойкую эмульсию типа в/м. Стойкую эмульсию типа м/в получают при ГЛБ, равном 10.

Пользуясь аддитивностью значений ГЛБ, нетрудно рассчитать необходимые количества каждого эмульгатора. Еще проще применять для расчета вспомога-

ные карты. На прямой линии, соединяющей значения ГЛБ двух намеченных для использования эмульгаторов, опускают перпендикуляр на ось состава и через точку пересечения перпендикуляра с соединительной линией проводят прямую, параллельную оси абсцисс до пересечения с ординатой. Значение ГЛБ смеси данного состава указано на ординате.

В применении смеси эмульгаторов есть еще два преимущества: во-первых, можно влиять на консистенцию эмульсии и, во-вторых, по мнению Шульмана и Кокбейна, эмульсии потому стабилизируются смесями эмульгаторов, что на межфазной поверхности образуются внутримолекулярные комплексы между обоими эмульгаторами, один из которых растворен в воде, а другой – в масле. Они полагают, что в этом случае поверхностное натяжение понижается в большей мере, чем при использовании одного эмульгатора.

4. Перечисленных трех этапов обычно достаточно для правильного выбора одного или двух эмульгаторов, но иногда необходимо учесть некоторые возможные осложнения. Дело в том, что в эмульсии, помимо фаз и эмульгатора, часто помещают различные вещества в качестве загустителей, корригентов и др. Некоторые из этих веществ, если они растворимы в воде, как, например, глицерин, сорбит, гликоли практически не оказывают влияния на «требуемое» значение ГЛБ, так как в рецептуре находится много воды. Другие же вещества могут играть двойную роль: эмульгатора и масляной фазы. Например, стеариновая кислота, ланолин, холестерин, пчелиный воск, глицеринмоностеарат, цетиловый спирт и многие другие вещества одновременно являются масляной фазой и стабилизатором эмульсии. В этих случаях расчет «требуемого» ГЛБ по масляной фазе, без учета внесенного второго эмульгатора, становится неточным. Учесть же участие второго эмульгатора в суммарном значении ГЛБ масляной фазы невозможно, так как неизвестно, какая часть его действует в качестве эмульгатора, и какая служит масляной фазой. Значения ГЛБ для пен и твинов, оксиэтилированных кислот и спиртов, глицеридов и других классов поверхностно-активных веществ приведены нами в разделе неионных ПАВ.

Помимо системы Гриффина существует иная система ГЛБ, предложенная Гринвалдом, Брауном и Финеманом и названная ими «водными индексами». Смысл этой системы сводится к тому, что ряд ПАВ растворяется в смеси гидрофильного и липофильного растворителей, растворы титруются водой до наступления плотной мутности. Чем гидрофильнее ПАВ, тем больше его водный индекс. Левитская, Трунова и Глузман нашли линейную зависимость водных индексов от значений ГЛБ по Гриффину для оксиэтилированных спиртов шерстного воска.

15.5. ТЕХНОЛОГИЯ ЭМУЛЬСИЙ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

Независимо от того, готовится ли эмульсия в лабораторных условиях встряхиванием в колбе, растиранием в ступке, на эмульгаторе лабораторного типа или в масштабе промышленного производства с применением различных аппаратов для эмульгирования, во всех случаях на создание эмульсии требуется затрата энергии, необходимой для разбивки жидкости на мелкие капельки и диспергирования их в среде другой жидкой фазы. В большей мере величина этой энергии зависит от поверхностного натяжения, чем оно больше, тем больше энергии нужно затратить для эмульгирования. При очень низких значениях поверхностной энергии возможно самопроизвольное эмульгирование.

Тип образуемой эмульсии, т.е. образуется ли в данных условиях эмульсия м/в или в/м, зависит от состава прописи, подлежащей эмульгированию: количественного соотношения объемов масляной и водной фаз, природы эмульгатора и т. д. Обычно, природа эмульгатора сказывается в том смысле, что водорастворимые эмульгаторы с высоким значением ГЛБ служат эмульгаторами первого рода, образуя эмульсии типа м/в; маслорастворимые эмульгаторы с низким значением ГЛБ способны образовать эмульсии второго рода, типа в/м. Некоторые эмульгаторы умеренной растворимости в воде и масле с промежуточным значением ГЛБ могут образовать эмульсии обоих типов. Кроме того, в зависимости от условий, в первую очередь, от способа смешивания фаз, эмульгатор одного рода может образовать эмульсию противоположного типа. Хорошо известным примером может служить молоко и масло, эмульгируемые одним и тем же эмульгатором, но молоко это эмульсия м/в, а масло – в/м.

На стабильность эмульсий значительное влияние оказывает способ их приготовления, особенно порядок смешивания фаз. Имеется несколько *методов смешивания масляной и водной фаз*.

Метод 1. Добавление внутренней фазы к внешней

Наиболее удовлетворительный метод приготовления эмульсий заключается в постепенном прибавлении внутренней фазы к внешней. Если внешняя фаза вода, а внутренняя – масло, то водорастворимые вещества растворяют в воде, а маслорастворимые в масле, и масляный раствор малыми порциями при сильном перемешивании вливается в водный раствор. Можно внутреннюю фазу прибавлять не малыми порциями, а тонкой непрерывной струей. В обоих

случаях внешняя фаза будет все время в избытке, что обеспечивает получение желаемого типа эмульсии.

Часто поступают иначе: в водную фазу вливают не всю требуемую по расчету воду, а половину или большую часть. В этом случае получается эмульсия с высокой вязкостью и при диспергировании достигается больший эффект измельчения. После этого добавляется остаточное количество воды для разбавления эмульсии до нужной консистенции.

Важно проследить за тем, чтобы все маслорастворимые продукты и масляная фаза были диспергированы до однородности всех ингредиентов. Если это не будет достигнуто, то, помимо низкого качества неоднородной эмульсии, к ней трудно будет что-либо прибавлять. С внешней фазой в этом смысле встречается меньше затруднений: к готовой эмульсии можно при необходимости добавлять водорастворимые компоненты. Надо, помнить, что если в эмульсии уже распределены сильные электролиты, прибавление новых порций может вызвать разделение фаз, иногда частичное. Поэтому всегда желательно все водорастворимые ингредиенты растворить в воде до образования эмульсии.

Если процесс эмульгирования надо вести при повышенной температуре, а некоторые ингредиенты термолабильны или летучи, то нет иного выхода, помимо растворения этих веществ в небольшом количестве воды и добавления раствора к уже остывшей эмульсии.

Для приготовления эмульсии типа в/м поступают таким же образом: водорастворимые вещества растворяют в воде, маслорастворимые в масле и добавляют постепенно при перемешивании водный раствор к масляной фазе.

Если эмульсия готовится простым встряхиванием, важно, чтобы ее стенки были смочены внешней фазой, в противном случае может наступить обращение фаз эмульсии. Поэтому, при приготовлении эмульсии типа м/в надо проследить, чтобы стенка была смочена водой, а при изготовлении эмульсии в/м – маслом. Надо также избегать смачивания стенок каплями внутренней фазы.

Метод 2. Добавление внешней фазы к внутренней

Если для получения эмульсии м/в внешнюю водную фазу прибавлять к внутренней масляной, последняя будет в избытке, что, как уже говорилось, способствует образованию эмульсии в/м. Со многими эмульгаторами это действительно имеет место, но при дальнейшем прибавлении воды произойдет обращение фаз и образуется эмульсия м/в.

Недостаток этого метода заключается в том, что в некоторых случаях об-

ращения фаз может не наступить, тем не менее, метод широко используется в фармации и косметологии для получения эмульсии м/в, особенно когда применяются такие сильные гидрофильные эмульгаторы, как аравийская камедь, трагакант, метилцеллюлоза или альгинаты. При смешивании этих эмульгаторов с маслом они хорошо диспергируются без набухания. По мере прибавления воды образуется однородная водная слизь без хлопьев, которая и является эмульсией м/в. Этот способ под названием «метод сухой камеди» рекомендуется Британской фармакопеей и Британским фармацевтическим кодексом для приготовления эмульсий с аравийской камедью. Благодаря большой гидрофильности камеди опасности обращения фаз нет, и для приготовления малых количеств эмульсий это удобный и быстрый метод. Надо только избегать наиболее частых ошибок: большой продолжительности перемешивания камеди с маслом и работы во влажном реакторе.

Этот же метод пригоден для получения эмульсий типа в/м, но для этого нужно диспергировать в воде сильно гидрофобный эмульгатор.

Метод 3. Смешивание обеих нагретых фаз

Этот метод обычно применяется для эмульсий, содержащих воски или другие вещества, требующие предварительного плавления. Воски и масла сплавляются с эмульгатором, если он маслорастворимый и должен быть переведен в жидкое состояние. Вода вместе с растворенными в ней ингредиентами нагревается на несколько градусов выше температуры масляной фазы, обе фазы смешиваются и диспергируются до полного охлаждения. Имеет малое значение, добавляется ли водная фаза к масляной или, наоборот. На практике обычно прибавляют теплый водный раствор к расплаву масел. Очень существенно, чтобы температура обеих фаз была приблизительно одинакова во избежание кристаллизации воска или других продуктов, начинающейся при контактировании с холодной водой. По этой причине водный раствор нагревают несколько выше температуры фазы. Полученную эмульсию нужно оставить для медленного охлаждения во избежание образования чешуйчатости. Сильного диспергирования на этой стадии следует избегать для предотвращения аэрации.

Метод 4. Попеременное прибавление обеих фаз к эмульгатору

По этому способу, если желают получить эмульсию м/в, добавляется некоторое количество масла к раствору эмульгатора, тщательно диспергируется и прибавляется равное количество воды. После растирания до нужной консистенции продолжают попеременное прибавление масла и воды в течение 3-4-х

приемов, пока образуется хорошая эмульсия. Достоинство этого метода заключается в том, что при таком попеременном добавлении отдельных фаз образуются мелкодисперсные эмульсии, так как эмульсия все время остается концентрированной, особенно поддерживается высокая концентрация эмульгатора. Метод часто употребляется, когда эмульгатором служит мыло, в частности, триэтаноламиновое мыло, но все же он уступает вышеизложенным методам.

Метод 5. Эмульгирование осаждением

При выливании раствора масла в спирте в большой объем воды может образоваться эмульсия, так как масло выделяется в виде мелких шариков, легкоэмульгируемых в воде. Если в исходном спиртовом растворе или в воде еще содержится эмульгатор, это создает добавочные преимущества для стабилизации эмульсии.

Этот способ эмульгирования находит применение для специальных целей, например, для экстемпорального разбавления антисептиков и дезинфектантов. Раствор хлороксиленола, описанный в Британской фармакопее, содержит хлорксиленол и терпинеол, растворенный в разбавленном спирте, и рицинолеат калия. Если этот раствор вылить в 20-и кратный объем воды образуется белая эмульсия, из которой в течение 24 часов не выделяются ни капли масла, ни кристаллы. Рицинолеат калия образуется при взаимодействии рицинолевой кислоты с точно рассчитанным количеством едкого кали.

Эмульгирование осаждением используется для получения водного раствора ароматных вод. При выливании раствора эфирного масла в большой объем воды масло растворяется на большой поверхности, образуя эмульсию, не нуждающуюся в стабилизации с помощью эмульгаторов.

Влияние температуры на стабильность эмульсий. Температура оказывает влияние на стабильность эмульсий в противоположных направлениях: с одной стороны, при повышении температуры уменьшается вязкость смеси и увеличивается подвижность дисперсных частиц. Оба эти фактора способствуют расслоению эмульсии и коалесценции частиц. Повышение температуры вызывает потерю летучих компонентов и разложение термолабильных веществ. С другой стороны, повышение температуры снижает поверхностное натяжение и вызывает увеличение растворимости эмульгатора, что ведёт к повышению стабильности. Для некоторых систем существует критическая температура, при которой эмульгатор, имевший при обыкновенной температуре достаточную гидрофильность, становится гидрофобным, что ведет к обращению фаз. Для

многих эмульгаторов известна оптимальная температура, выше которой может наступить расслоение, особенно когда речь идет о таких эмульгаторах, как гидрофильные коллоиды, эмульгирующая способность которых сильно зависит от вязкости водной фазы. Повышение температуры для таких эмульсий связано с ее разрушением. Поэтому в жаркую погоду надо охлаждать реактор, когда в качестве эмульгатора применяется аравийская камедь, в противном случае получится грубозернистая эмульсия.

Воски или воскоподобные вещества, входящие в эмульсию, должны предварительно расплавляться, но ни в коем случае не допустим перегрев более, чем на несколько градусов выше температуры плавления твердого воска. Поэтому плавить надо только на водяной или паровой бане. Воск затем прогревают с остатком масла и смешивают с нагретой до той же температуры водной

фазой. Несоблюдение этого приема является частой причиной ошибок.

Для получения однородных эмульсий в заводских условиях часто используют вакуумные турбоэмульсификаторы серии AXOMIX (фирмы «Ахomatic», Италия), смесители-гомогенизаторы фирм «OLSA», «Pietro Pellegrini S.r.l», Италия, проточно-кавитационный смеситель-гомогенизатор производства НПО «Техэнергохимпром», Украина и др.

При необходимости стерилизовать эмульсии при высокой температуре следует помнить, что это опасно для ее стабильности, и должно быть принято во внимание строение эмульгатора, так как, например, сульфоэтерифицированные спирты склонны к гидролизу при повышенных температурах.

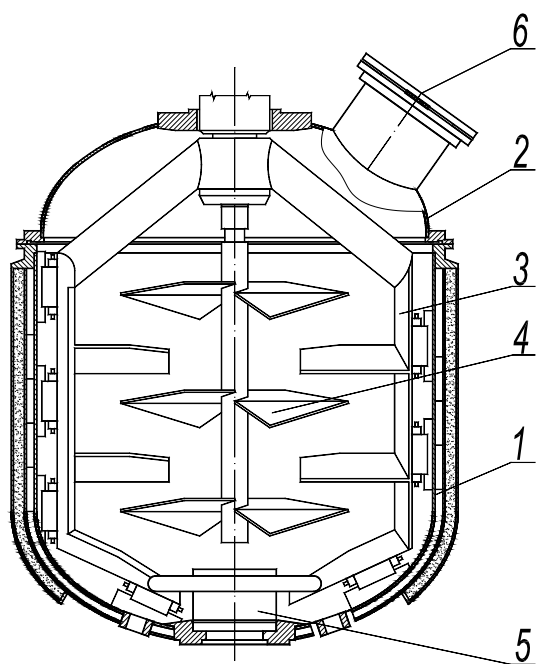


Рис. 15.5. Схема реактора-гомогенизатора фирмы «OLSA»: 1 – корпус; 2 – крышка; 3 – мешалка рамная; 4 – мешалка лопастная; 5 – мешалка турбинная; 6 – люк

15.6. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭМУЛЬСИЙ

Оценку качества эмульсий проводят на основании требований ДФУ по следующим показателям: *содержание действующих веществ, однородность*

частиц дисперсной фазы, стабильность, тип эмульсии, консистенция, рН.

Стабильность – один из основных показателей, характеризующих качество эмульсионных систем. В них не должна отделяться масляная или водная фаза в течение гарантийного срока хранения, а также при изменении температуры окружающей среды в интервале минус 10 °С до плюс 40 °С.

Устойчивость эмульсий как коллоидных дисперсных систем является преимущественно кинетическим понятием, так как в термодинамическом смысле все дисперсные системы, как правило, неустойчивы. Это объясняется значительным избытком свободной энергии в поверхностных межфазных слоях.

В эмульсиях могут протекать два основных процесса, ведущих к нарушению стабильности: коагуляция или коалесценция. При коагуляции частицы дисперсной фазы слипаются без разрыва межфазных слоев и образуют агрегаты, которые всплывают на поверхность в виде слоя, обогащенного дисперсной фазой (так называемые сливки). Во время встряхивания агрегаты разрушаются и эмульсия вновь становится однородной. При коалесценции частицы сливаются друг с другом в результате разрыва межфазных слоев и происходит выделение одной из фаз. При встряхивании стабильность эмульсии в этом случае не восстанавливается.

Оба процесса протекают в течение определенного времени, поэтому о стабильности можно судить после продолжительного срока хранения.

Методы определения устойчивости эмульсий делят на длительные (испытанные в условиях, в которых они хранятся) и ускоренные. Первые имеют большое значение для исследования стабильности новых препаратов.

Для установления стабильности эмульсий в отечественной промышленности используют два метода. Первый заключается в определении коллоидной стабильности путем центрифугирования, второй – в определении термостабильности при различных температурах.

Определение коллоидной стабильности эмульсий методом центрифугирования. Крем считается устойчивым, если после центрифугирования в пробирках не наблюдается выделения масляной или водной (расслоение и выделение осадка). Если даже в одной пробирке наблюдается расслоение или выделение осадка, то повторяют испытание с новыми порциями. Образец считается нестабильным, если при повторном анализе будет замечено расслоение его или выделение осадка хотя бы в одной из пробирок.

Определение термостабильности. При определении 5-6 пробирок на-

полняют 6-10 мл исследуемого образца и помещают их в термостат температурой 40-45 °С на 7 суток. Затем эти образцы переносят на 7 суток в холодильник температурой 10-12 °С, после чего крем в течение 3 суток выдерживают при комнатной температуре. Стабильность определяют визуально: если в одной из пробирок не наблюдается расслоения, то считается термостабильным.

Дисперсионный анализ. При определении свойств эмульсионных систем дисперсность является основной характеристикой. Дисперсность эмульсий измеряется величиной диаметра частиц дисперсной фазы. Диаметр частиц (глобул) в эмульсиях обычно составляет 0,1-10 мкм. Задача дисперсионного анализа состоит в том, чтобы установить размеры частиц, имеющих в данной эмульсии, и их фракционный состав. Степень дисперсности эмульсий служит важным показателем, так как определяет их стабильность и консистенцию.

В настоящее время наибольшее распространение находит *микроскопический метод*. Под микроскоп с помощью окуляр микрометра устанавливают диаметр не менее 100 частиц и затем вычисляют содержание каждой фракции в эмульсиях. Для облегчения подсчета применяют окрашивание дисперсной фазы с помощью водорастворимых красителей (метиловый голубой или метиловый оранжевый). Этим методом можно определить дисперсионный состав эмульсионных кремов типа м/в. Для эмульсионных кремов типа вода/масло, обладающих сложной коллоидной структурой, этот способ непригоден.

Определение степени дисперсности эмульсий типа м/в. Для облегчения процесса микроскопирования при дисперсном анализе снижают концентрацию дисперсной фазы. Эмульсии, содержащие 15 % масляной фазы, разводят очищенной водой в соотношении 1:100, 20 %-ые – в соотношении 1:200, 30 %-ые – в соотношении 1:300 и т.д. В камеру Горяева с плотно притертым покровным стеклом пипеткой вводят исследуемый образец и помещают ее под объективом микроскопа и определяют размер частиц.

Метод разбавления и окрашивания. Метод разбавления заключается в следующем: несколько капель исследуемого образца эмульсии вносится в воду. Если крупные капли быстро превращаются в мелкие и последние распространяются по поверхности воды или вокруг капель образуется мутный слой, то исследуемая система считается эмульсией I типа.

Если эмульсия прилипает к шпателю и с трудом или совсем не распространяется в воде, образуя не смачиваемые глобулы, то она относится к системе II типа. Данный метод не надежен: эмульсии II типа могут частично распреде-

ляться в воде, если они содержат поверхностно-активные вещества, например натрий лаурилсульфат. Вблизи критической точки обращения фаз или в случае множественных эмульсий такой метод не дает точного результата.

Метод окрашивания, широко используемый на практике, основан на том, что капля раствора малорастворимого красителя (например, судан III) осторожно наносится на поверхность исследуемой эмульсии. Если внешней фазой эмульсии служит масло, то капля растекается по поверхности и происходит достаточно быстрое окрашивание фазы. Отсутствие растекания и окрашивания указывает на то, что эмульсия принадлежит к системам I типа. Аналогичное окрашивание проводят с водорастворимым красителем (метиловый голубой или метиленовый оранжевый).

В последнее время перечисленные методы определения типа эмульсии вытесняются кондуктометрическим методом, основанным на различной электропроводности фаз. Масляная фаза обладает малой электропроводностью, в то время как вода является хорошим проводником электричества. Поэтому эмульсии типа вода/масло имеют значительно более низкую электропроводность ($10^{-9} - 10^{-10} \text{ см}^{-1} \text{ см}^{-1}$) по сравнению с эмульсиями I типа ($10^{-3} - 10^{-4} \text{ см}^{-1} \text{ см}^{-1}$).

Определение pH. Для определения pH в эмульсионных системах применяют индикаторный и потенциометрический методы. Последний позволяет устанавливать pH с точностью до сотых долей.

В эмульсионных системах типа м/в pH устанавливают непосредственно в исследуемых образцах.

В эмульсиях типа в/м определяют pH водной вытяжки. К 20 г исследуемого образца приливают 80 мл очищенной воды и смесь при тщательном перемешивании нагревают до 80 °C, пока не наступит полное разрушение эмульсии. В охлажденной до 25 °C и декантированной водной вытяжке pH измеряют по методике, приведенной выше.

Определение консистенции. Помимо основного назначения – оказывать благоприятное действие на кожу, эмульсионные системы должны легко на нее наноситься, быстро впитываться, свободно выдавливаться из туб. Эти свойства во многом зависят от консистенции, которая является одним из наиболее важных показателей, определяющих их потребительское достоинство. По данным дерматологов, от консистенции зависит скорость проникновения в кожу биологически-активных веществ.

Особое значение имеет консистенция для эмульсионных систем типа в/м,

содержащих значительное количество структурообразующих веществ, а также для жидких эмульсий. Очень плотные структуры типа в/м с трудом выдавливаются из туб, требуют значительных усилий при нанесении на кожу и вызывают ее растяжение.

15.7. ХАРАКТЕРИСТИКА И СВОЙСТВА СУСПЕНЗИЙ

Суспензионные лекарственные формы в дисперсологической классификации лекарственных форм относят к свободнодисперсным системам с жидкой дисперсионной средой.

В коллоидной химии понятие дисперсности включает широкую область размеров частиц: от больших, чем молекулы, до видимых невооруженным глазом, т.е. от 10^{-7} до 10^{-2} см. Системы с размерами частиц менее 10^{-7} см не относятся к коллоидным системам и образуют истинные растворы. Высокодисперсные или собственно коллоидные системы включают частицы размером от 10^{-7} до 10^{-4} см (от 1 мкм до 1 нм). В общем случае, высокодисперсные системы называют золями (от лат. Solutio – раствор). Грубодисперсные системы носят название суспензий и эмульсий, в зависимости от характера дисперсной фазы – размер их частиц более 1 мкм.

Суспензии представляют собой микрогетерогенные дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Граница раздела фаз в таких системах видна невооруженным глазом. Размеры частиц в суспензиях не превышают 100 мкм. В фармацевтических суспензиях размер частиц колеблется в пределах 30-50 мкм.

Суспензии классифицируют *для внутреннего, наружного и парентерального применения*. Последние вводятся в организм только внутримышечно. Не допускается изготовление суспензий, содержащих сильнодействующие и ядовитые вещества, из-за неточного дозирования данной лекарственной формы.

С точки зрения биофармации, суспензии как лекарственная форма, имеют преимущества по сравнению с другими лекарственными формами, вследствие реализации ряда фармацевтических факторов, таких как: физическое состояние лекарственного вещества, вспомогательные вещества и другие. Физическое состояние лекарственного вещества, в частности, степень его измельчения и вспомогательные вещества влияют на скорость растворения, биодоступность, метаболизм лекарственных веществ.

В лекарственных веществах в форме суспензий лекарственные вещества находятся в тонко измельченном виде и в присутствии ряда вспомогательных веществ, что дает суспензиям ряд преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами (порошками и таблетками):

- Введение нерастворимых веществ в мелкодисперсном состоянии в жидкую дисперсионную среду дает возможность получить большую поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект. Например, сульфадиметоксин микронизированный (3-12 мкм), вводимый животным в виде 2% водной суспензии из расчета 500 мг/кг, всасывался в кровь значительно быстрее по сравнению с лекарственным веществом, отвечающим требованиям нормативно-технической документации. Его максимальная концентрация через 1-2 ч составляла 18,5-21,9 мг/л, в то время как в контрольной группе максимальный уровень сульфадиметоксина в крови достигался через 4 ч и составлял 5 мг/л.

- Лекарственные вещества в форме суспензий обладают, как правило, пролонгированным действием по сравнению с растворами. В качестве примера можно привести такой лекарственный препарат, как суспензия цинк-инсулина. Этот препарат оказывает фармакологический эффект в течение 24-36 ч по сравнению с растворами инсулина, действие которых заметно только в течение не более 6 ч.

- В некоторых случаях при назначении лекарственных веществ в форме суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества.

Суспензии, как и другие гетерогенные системы, характеризуются *кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью*.

Кинетическая (седиментационная) устойчивость – это способность дисперсной системы сохранять равномерное распределение частиц по всему объему дисперсной фазы. Суспензии являются кинетически неустойчивыми системами. Частицы суспензий по сравнению с истинными и коллоидными растворами имеют довольно крупные размеры, которые под воздействием силы тяжести обладают способностью к седиментации, т.е. опускаются на дно или всплывают, в зависимости от относительной плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды.

Кинетическая устойчивость в дисперсных системах характеризуется законом Стокса:

$$v = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta}, \quad (15.13)$$

где x – скорость оседания частиц, м/с;

r – радиус частиц, м;

d_1 – плотность дисперсной фазы, г/м³;

d_2 – плотность среды, г/м³;

η – вязкость среды, Па·с;

g – ускорение свободного падения, м/с².

Закон Стокса применим для монодисперсных систем, в которых частицы имеют сферическую форму. В суспензиях, где частицы не имеют сферической формы и процесс седиментации более сложен, закон Стокса описывает процесс седиментации лишь в приближенном виде. Исходя из формулы Стокса, скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату радиуса частиц, разности плотностей фазы и среды, а также обратно пропорциональна вязкости среды. Следовательно, для уменьшения скорости седиментации, т.е. для повышения седиментационной устойчивости суспензии можно использовать следующие методы:

1. Выбор дисперсионной среды с плотностью, равной или близкой к плотности лекарственного вещества;
2. Уменьшение размеров частиц за счет более тонкого измельчения лекарственного вещества;
3. Выбор дисперсионной среды с высокой вязкостью.

В условиях заводского производства выбор дисперсионной среды, близкой по плотности к плотности лекарственного вещества, выбор среды с высокой вязкостью зачастую невозможен, так как состав лекарственного препарата строго регламентирован соответствующими нормативными документами (Государственная Фармакопея, фарм. статьи, временные фарм. статьи, технические условия). Обычно для повышения седиментационной устойчивости суспензий используется второй метод – уменьшение размеров частиц лекарственного вещества за счет более тонкого его измельчения.

Малый размер частиц лекарственного вещества обуславливает их большую удельную поверхность, что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии. Измельчение частиц до бесконечно малых размеров невозможно (2-ой закон термодинамики). Из следствия этого закона, свободная поверхностная

энергия частицы стремится к минимуму. Уменьшение свободной поверхностной энергии может происходить за счет агрегации (слипания, объединения) частиц.

Агрегативная (конденсационная) устойчивость – это способность частиц дисперсной фазы противостоять агрегации (слипанию). Агрегационная устойчивость частиц обеспечивается наличием на их поверхности электрического заряда (вследствие диссоциации, адсорбции ионов и пр.). Препятствуют агрегации также наличие на частицах оболочки из ВМС, ПАВ, сольватной оболочки.

При большом запасе поверхностной энергии в суспензиях может происходить процесс флокуляции (осаждения дисперсной фазы в виде конгломератов – флокул), при котором вследствие уменьшения агрегативной устойчивости уменьшается кинетическая устойчивость суспензии. Восстановить дисперсную систему в таком случае удастся путем взбалтывания. Флокулы по своей физико-химической структуре могут быть аморфные (плотные, творожистые, хлопьевидные, волокнистые) и кристаллические. В последнем случае восстановить дисперсную систему взбалтыванием не удастся.

Для повышения агрегативной устойчивости суспензий необходимо обеспечить наличие на поверхности частиц лекарственного вещества электрических зарядов, что достигается добавлением в суспензию вспомогательных веществ. В качестве вспомогательных веществ (стабилизаторов) при получении суспензий используются ВМС, ПАВ и др.

Механизм стабилизирующего действия ПАВ и ВМС заключается в том, что они адсорбируются на поверхности твердых частиц лекарственного вещества и, вследствие дифильности ПАВ (т.е. наличия полярной и неполярной частей в молекуле) и наличия диполей (положительного и отрицательного заряда) в молекуле ВМС. Молекулы стабилизатора ориентируются на границе раздела фаз таким образом, что своей полярной (или заряженной) частью они обращены к полярной фазе, а неполярной частью – к неполярной, образуя, таким образом, на границе раздела фаз мономолекулярный слой. Вокруг этого слоя ориентируются молекулы воды, образуя гидратную оболочку, при этом снижаются силы поверхностного натяжения на границе раздела фаз, что ведет к повышению агрегативной устойчивости суспензии.

Для повышения устойчивости при хранении изготавливаемых в условиях заводского производства суспензий, таким образом, можно использовать два способа: максимальное измельчение лекарственного вещества и введение специально подобранных вспомогательных веществ (стабилизаторов).

15.8. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА СУСПЕНЗИЙ

Существует два метода получения суспензий: *дисперсионный и конденсационный*. *Дисперсионный способ* получения суспензий основан на измельчении частиц лекарственного вещества механическими способами, с помощью ультразвука и другими. При получении суспензии дисперсионным методом учитывают степень гидрофильности или гидрофобности лекарственного вещества, вводимого в состав суспензии. *Конденсационный способ* получения суспензий основан на замене растворителя; при этом к дисперсионной среде, в которой лекарственное вещество нерастворимо, добавляют раствор лекарственного вещества в растворителе, который смешивается с дисперсионной средой.

Получение суспензий на крупных фармацевтических предприятиях осуществляется *различными способами*:

1. Интенсивным механическим перемешиванием с помощью быстросходных мешалок и роторно-пульсационных аппаратов.
2. Размолот твердой фазы в жидкой среде на коллоидных мельницах.
3. Ультразвуковым диспергированием с использованием магнитострикционных и электрострикционных излучателей.
4. Конденсационным способом.

Конденсационный метод получения суспензий в условиях заводского производства обычно используется редко; этим способом пользуются, в основном, в условиях аптечного производства.

15.8.1. Технология изготовления суспензий дисперсионным методом

При получении суспензий *дисперсионным методом* наиболее пристальное внимание относят к измельчению лекарственного вещества, так как именно этот фактор в наибольшей степени влияет на устойчивость образующейся суспензии.

При изготовлении суспензии этим методом лекарственное вещество (твердая фаза) предварительно измельчают до мелкодисперсного состояния на специальных машинах, готовят концентрированную суспензию перемешиванием в смесителях, затем многократно диспергируют на коллоидных мельницах или ультразвуковых установках. Для «сухих» суспензий, представляющих собой смесь лекарственного и вспомогательных веществ, образующих суспензию после добавления воды (в аптечных или домашних условиях), каждый ингреди-

ент измельчают отдельно и просеивают через тонкое сито. После смешения ингредиентов во избежание расслоения смесь вновь просеивают.

Диспергирование с помощью турбинных мешалок. Для механического диспергирования могут применяться пропеллерные и турбинные мешалки закрытого и открытого типов. Пропеллерные мешалки создают круговое и осевое движение жидкости со скоростью 160-1800 об/мин и применяются для маловязких систем. В процессе перемешивания часто используют вакуум для удаления воздуха, который понижает устойчивость суспензии. Более тонко диспергированные и стойкие эмульсии можно получить с помощью турбинных мешалок, которые создают турбулентное движение жидкости.

Мешалки открытого типа представляют собой турбины с прямыми, наклонными под разными углами или криволинейными лопастями.

Мешалки закрытого типа – это турбины, установленные внутри неподвижного кольца с лопастями, изогнутыми под углом 45-90°. Жидкость входит в мешалку в основании турбины, где расположены круглые отверстия, и под действием центробежной силы выбрасывается из нее через прорезы между лопастями кольца, интенсивно перемешиваясь во всем объеме реактора. Скорость вращения турбин в таких мешалках составляет 1000-7000 об/мин. **Видео**

Диспергирование с помощью роторно-пульсационных аппаратов. В промышленной технологии суспензионных препаратов широкое распространение нашли роторно-пульсационные аппараты. В последнее время появилось много зарубежных и отечественных конструкций РПА различных типов – погружного, вмонтированного и проходного (проточного) типов.

РПА погружного типа обычно выполняются в виде мешалок, помещаемых в емкость с обрабатываемой средой. Для повышения эффективности перемешивания погружных РПА иногда устанавливают дополнительно к имеющимся мешалкам других типов (например, якорный).

Погружные РПА серийно выпускаются отечественной промышленностью под названием гидродинамических аппаратов роторного типа, а также рядом зарубежных фирм. Несмотря на конструктивную простоту погружных РПА, они не обеспечивают достаточно однородной обработки всей массы продукта.

Наибольшее распространение получили РПА проточного типа, рабочие органы которых смонтированы в небольшом корпусе, имеющем патрубки для входа и выхода обрабатываемой среды. При этом в большинстве конструкций обрабатываемая среда поступает по осевому патрубку во внутреннюю зону

устройства и движется в нем от центра к периферии. Известны конструкции РПА, в которых обрабатываемая среда движется в обратном направлении, перемещаясь от периферии к центру. При таком движении степень турбулизации потока возрастает, одновременно с этим повышаются гидравлическое сопротивление аппарата, затраты электроэнергии и разогрев обрабатываемой среды. Отдельные модификации РПА могут иметь рабочие камеры с различным направлением движения потока.

РПА различных типов могут быть выполнены с вертикальным или горизонтальным приводным валом. Вертикальный вал имеет большинство погружных РПА, а также некоторые проточные РПА. Большинство проточных РПА выполняются с горизонтальным валом.

По количеству рабочих камер РПА могут быть однокамерными и многокамерными. Однокамерные аппараты имеют два диска с концентрическими рядами зубьев или цилиндрами с прорезями. Один или оба диска вращаются. В многокамерных аппаратах имеется более двух дисков с зубьями или перфорированными цилиндрами, в результате чего образуется две или более зоны активной обработки среды.

Кроме основных рабочих органов (цилиндров с прорезями, дисков), РПА могут иметь дополнительные рабочие органы, предназначенные для повышения эффективности их работы. Часто в качестве дополнительных элементов используют лопасти-ножи, устанавливаемые на роторе, статоре или корпусе. Лопасти на роторе позволяют значительно улучшить напорно-расходные характеристики РПА, повысить эффективность обработки потока во внутренней зоне и создать дополнительные ступени обработки. Повышение эффективности РПА может быть достигнуто за счет установки в рабочем пространстве дополнительных рабочих органов, не связанных жестко с основными органами. В этом случае используют диспергирующие и другие дополнительные тела, обеспечивающие повышение эффективности диспергирования и степени турбулизации потока. Наличие инертных тел – шаров, бисера, колец и др., приводит к дополнительной интенсификации проводимых процессов измельчения.

Значительно повышается эффективность диспергирования в РПА с увеличением концентрации суспензии, так как при этом измельчение происходит не только за счет РПА, но и путем интенсивного механического трения частиц дисперсной фазы друг с другом.

Диспергирование с помощью мельниц. Для получения суспензий часто

используют коллоидные мельницы, работающие по принципу истирания твердых частиц, удара, истирания и удара, кавитации. Диспергирование лекарственного вещества с помощью мельниц осуществляется, в основном, в жидкой среде. Рабочие поверхности мельниц гладкие или рифленые, по форме – в виде усеченного конуса-ротора, вращающегося в коническом гнезде-статоре, или в виде плоских дисков, из которых один неподвижен, или оба диска вращаются в разные стороны. На дисках укреплены «пальцы» или имеются канавки.

При работе *фрикционной мельницы* ротор вращается со скоростью до 20 тыс. об/мин, диспергируемая смесь засасывается в щель между ротором и статором, размер которой регулируется микровинтом и составляет 0,025-0,05 мм. Смесь многократно прогоняется через щель до получения суспензии с очень небольшим размером частиц.

В *коллоидную мельницу*, работающую по принципу удара, смесь подается между вращающимся диском и корпусом с насаженными на них пальцами. При вращении диска частицы дисперсной фазы подвергаются мощному гидравлическому воздействию, возникающему в результате многочисленных ударов пальцев по жидкости, образуя тонкую суспензию.

Ультразвуковые методы диспергирования. Весьма эффективными в производстве суспензий являются устройства для ультразвукового диспергирования. Механизм действия ультразвука на дисперсную фазу заключается в том, что при действии ультразвука на гетерогенную систему на границе раздела фаз возникают зоны сжатия и разрежения, которые, в свою очередь, создают давление. Избыточное давление, создаваемое ультразвуковой волной, накладывается на постоянное гидростатическое давление и суммарно может составлять несколько атмосфер. В фазу разрежения во всем объеме жидкости, особенно у границ раздела фаз, в местах, где имеются пузырьки газа и мельчайшие твердые частицы, образуются полости (кавитационные пузырьки). При повторном сжатии кавитационные пузырьки захлопываются, развивая давление до сотен атмосфер. Образуется ударная волна высокой интенсивности, которая приводит к механическому разрушению твердых частиц. При ультразвуковом диспергировании может происходить не только диспергирование частиц, но и их коагуляция, что связано с разрушением сольватной оболочки на частицах дисперсной фазы. С введением стабилизаторов эффективность действия ультразвука резко возрастает, повышается степень дисперсности.

Для получения ультразвуковых волн используют различные аппараты и

установки, генерирующие ультразвуковые колебания. Источниками ультразвукового излучения могут быть *механические и электромеханические* (электродинамические, магнитострикционные и электрострикционные) излучатели.

К механическим источникам ультразвука относится жидкостной свисток. Принцип его работы заключается в следующем: струя жидкости подается под давлением через сопло на острие закрепленной в двух местах пластинки; под ударом струи жидкости пластинка колеблется, излучая два пучка ультразвука, направленных перпендикулярно к ее поверхности. Частота колебаний, возбуждаемых излучателем, составляет около 30 кГц. Жидкостной свисток используется, в основном, для получения эмульсий; при этом в качестве жидкости используется непосредственно дисперсионная среда и дисперсная фаза.

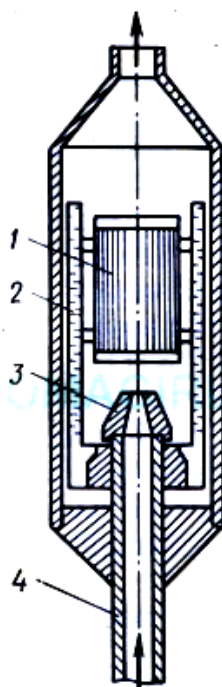


Рис. 15.6. Ультразвуковой гомогенизатор

Ультразвуковой гомогенизатор (рис. 15.6) предназначен для гомогенизации обрабатываемой смеси, которая осуществляется за счет вибрации пластинки 1 (частота колебаний достигает 50 Гц), вызванной попаданием в ее заостренный край струи смеси под давлением 1,2-2 МПа из сопла 3 трубы 4. Пластина укреплена в держателе 2. Расстояние между соплом и краем пластинки регулируется при настройке гомогенизатора. Эти гомогенизаторы более экономичны в расходе энергии, так как давление, создаваемое в них для обработки продуктов, примерно в 10 раз меньше, чем у клапанных гомогенизаторов.

К электродинамическим излучателям относится высокочастотный ротационный аппарат, построенный по типу турбинной мешалки. Возбудимый им ультразвук имеет низкую интенсивность. Магнитострикционные излучатели представляют собой вибрационные устройства, состоящие из магнитопровода (металлического стержня) с обмоткой, вмонтированного в сосуд с диспергируемой средой. Магнитопровод изготавливают из ферромагнитных металлов, различных сплавов и других материалов, способных менять линейные размеры при намагничивании. Такими свойствами обладают никель, железо, кобальт, нержавеющая сталь, сплавы в системах железо-никель, железо-кобальт и др. Для уменьшения потерь на вихревые токи магнитопровод изготавливают из тонких изолированных друг от друга пластин толщиной 0,1-0,3 мм, покрытых никелем. Во избежание повышения температуры при работе магнитостриктора внутри металлического стержня оставляют узкий канал, через который для его охлаждения циркулирует холодная вода. При пропускании по обмотке переменного тока соответствующей частоты возникает магнитное поле и происходит деформация магнитопровода по его продольной оси. Образуются ультразвуковые колебания, размах которых увеличивается, когда излучатель работает в условиях резонанса возбуждаемых частот и собственных колебаний стержня.

Электрострикционные (пьезоэлектрические) излучатели представляют собой устройства, действие которых основано на пьезоэлектрическом эффекте, используются при получении ультразвука высокой частоты, от 100 до 500 кГц. Пьезоэлементами служат пластинки, изготовленные из кварца или других кристаллов, колеблющихся по толщине. Эти пластинки имеют прямоугольную форму, размер их не менее $10 \times 15 \times 1$ мм³. Одна из граней пластинки должна быть параллельна оптической оси кристалла, другая – одной из его электрических осей. Для создания резонанса частот пластинка с обеих сторон снабжается металлическими обкладками. При сжатии или растяжении таких пластинок вдоль электрической оси, на их поверхности возникают противоположные электрические заряды. Это явление называется пьезоэффектом. При наложении электрического поля пластинка испытывает деформацию растяжения (при положительном заряде), т. е. в переменном электрическом поле пьезокварцевая пластинка совершает резонансные колебания (обратный пьезоэлектрический эффект). Для повышения интенсивности излучателя изменяют форму пластинки и применяют вогнутые, сферические и цилиндрические излучатели. Пьезоэлектрический элемент устанавливается в масляной бане на специальном меха-

низме, так как масло играет роль изолирующего агента и является хорошим проводником акустической энергии. Над ним на расстоянии около 5 мм закрепляется сосуд с диспергируемыми веществами. К пьезоэлементу (металлическим обкладкам пластины) проводится источник переменного тока высокой частоты через газотронный выпрямитель и генератор, чтобы направление тока совпало с электрической осью элемента. Чередующиеся сжатия и разрежения в масле от пьезоэлемента передаются стенке сосуда в диспергируемую систему. Для предохранения от перегрева содержимого сосуда вокруг него размещают змеевик для пропускания холодной воды.

Технологические стадии изготовления суспензий дисперсионным методом. Как правило, в состав суспензий, помимо лекарственного вещества, нерастворимого в дисперсионной среде, входят также вещества, в ней растворимые. Поэтому для стадий технологического процесса, характерных для технологии суспензий, следует учитывать предварительные стадии изготовления водных и неводных растворов – растворение и фильтрация. На основании инструкций по использованию массо-объемных методов при изготовлении суспензий, содержащих лекарственные вещества в концентрации более 4%, их готовят по массе. Общая технология суспензий, изготавливаемых дисперсионным методом, включает следующие стадии: взвешивание, измельчение, смешивание, фасовка и упаковка.

Особенности технологии суспензий, изготавливаемых дисперсионным методом из веществ гидрофильного и гидрофобного характера. Изготовление суспензий гидрофильных веществ не требует введения стабилизатора, так как на поверхности частиц, имеющих сродство к дисперсионной среде, образуется сольватный слой, обеспечивающий устойчивость системы.

Для получения тонко измельченного лекарственного вещества при его диспергировании рекомендуется добавлять растворитель в половинном или равном количестве от массы измельчаемого лекарственного вещества (правило Б.В. Дерягина). Введение вспомогательной жидкости основано на эффекте Ребиндера. Частицы лекарственного вещества имеют трещины, в которые проникает жидкость. Жидкость оказывает расклинивающее давление на частицу, которое превосходит стягивающие силы, что и способствует измельчению.

После измельчения лекарственного вещества используют прием взмучивания с целью фракционирования частиц. Взмучивание состоит в том, что при смешивании твердого вещества с жидкостью, в 10-20 раз по объему превосхо-

дящей его массу, мелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, а крупные оседают на дно. Этот эффект объясняется разной скоростью седиментации частиц разных размеров (закон Стокса). Взвесь наиболее измельченных частиц сливают, а осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости до тех пор, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь.

Для получения устойчивых суспензий гидрофобных веществ необходимо введение вспомогательных веществ (стабилизаторов). В качестве стабилизаторов используются ВМС и ПАВ – твин-80, поливинол, аэросил, эфиры целлюлозы, бентониты, детергенты. Выбор конкретного стабилизатора и его количество обусловлен свойствами стабилизирующего вещества, степенью его гидрофобности.

15.8.2. Технология изготовления суспензий конденсационным методом

Конденсационным методом в условиях заводского производства получают микрокристаллические суспензии. При использовании конденсационного метода для изготовления суспензий имеет значение тот факт, что растворимость лекарственного вещества может изменяться в зависимости от температуры, характера перемешивания, pH среды, состава растворителя и др.

Для изготовления суспензии конденсационным методом обычно сначала готовят раствор лекарственного вещества в растворителе, в котором оно хорошо растворяется. После этого, раствор лекарственного вещества добавляют, при непрерывном перемешивании, в дисперсную фазу, роль которой наиболее часто играет вода. При необходимости, дополнительно создают условия, приводящие к уменьшению растворимости лекарственного вещества (добавление вспомогательных веществ, изменение pH среды и пр.). При непрерывном перемешивании в дисперсионной среде происходят процессы кристаллизации, растворения и перекристаллизации, в результате чего образуются кристаллы лекарственного вещества с размерами, зависящими от условий проведения процесса.

Типичным примером суспензии, изготавливаемой конденсационным методом, может служить суспензия цинк-инсулина кристаллического для инъекций. При изготовлении этой суспензии к раствору инсулина добавляют раствор хлорида цинка, с которым инсулин образует малорастворимый комплекс. При соответствующей температуре и pH среды образующийся комплекс имеет стабильную кристаллическую структуру.

15.9. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУСПЕНЗИЙ

Оценку качества суспензий проводят на основании требований ГФУ по следующим показателям: *содержание действующих веществ, однородность частиц дисперсной фазы, время отстаивания, ресуспендируемость, сухой остаток, рН среды.*

Однородность частиц дисперсной фазы определяют при микроскопировании. В суспензиях не должно быть неоднородных, крупных частиц дисперсной фазы. Размер частиц не должен превышать показателей, указанных в частных статьях на суспензии отдельных лекарственных веществ. Обычно размер частиц не превышает 50 мкм.

Время отстаивания характеризует кинетическую устойчивость суспензии. Об устойчивости суспензии судят по величине отстоявшегося слоя (чем она меньше, тем устойчивость суспензии больше).

Ресуспендируемость характеризует способность суспензии восстанавливать свои свойства как гетерогенной системы при взбалтывании. При нарушении агрегативной устойчивости суспензий они должны восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15-20 с, а после 3 суток хранения – в течение 40-60 с.

Сухой остаток проверяют с целью проверки точности дозирования суспензий. Для этого отмеривают необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка.

15.10. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ СУСПЕНЗИЙ

Суспензии являются широко используемыми в настоящее время препаратами, особенно в педиатрии. Широкое распространение суспензий объясняется рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами: более выраженный фармакологический эффект по сравнению с порошками и таблетками; пролонгированное действие суспензий для парентерального введения при сравнении с растворами для инъекций; возможность маскировки неприятного вкуса лекарственного вещества, что удобно для применения в детской практике и ряд других, не менее важных свойств.

Однако, несмотря на множество преимуществ суспензий, они имеют и

ряд недостатков, в частности: неустойчивость суспензий при хранении и вследствие этого низкий срок годности; высокая зависимость степени фармакологического эффекта от технологии изготовления и др.

Основной задачей в совершенствовании технологии суспензий в настоящее время является повышение уровня степени дисперсности суспензий и, как следствие, повышение фармакологического эффекта, а также повышение устойчивости получаемых суспензий.

Дисперсность и устойчивость суспензий существенно зависят от физико-химических свойств составляющих компонентов, от способов их смешения, технологии изготовления и применяемой аппаратуры. Выполненные рядом авторов исследования подтвердили высокую эффективность применения РПА в процессах изготовления суспензий. Использование РПА на фармацевтических заводах позволяет значительно повысить эффективность производства и сократить длительность приготовления суспензий. Как показывают результаты микроскопического анализа, степень дисперсности и устойчивость суспензий, полученных на РПА значительно выше, чем изготовленных по технологии с использованием аппарата с мешалкой и коллоидной мельницы. Применение РПА позволило также получить некоторые новые суспензионные препараты, в частности мазь с экстрактом прополиса и суспензии салазапиридазина, соответствующие предъявляемым к ним требованиям по степени однородности и дисперсности, в то время как применение существующих методов и оборудования не обеспечило необходимого качества. Таким образом, применение РПА позволяет при повышении качества изготавливаемой продукции существенно интенсифицировать приготовление суспензий и резко сократить затраты времени, энергии, количество применяемого оборудования и число промежуточных операций.

Применение ультразвука дает возможность получать монодисперсные системы с очень малым размером частиц дисперсной фазы (0,1-1,0 мкм). Кроме того, ультразвук обладает бактерицидным действием, поэтому суспензии, изготовленные с применением ультразвукового диспергирования, стерильны. Стерилизация суспензий обычными путями зачастую невозможна вследствие неустойчивости суспензий при нагревании и изменении свойств дисперсионной среды. Однако требование стерильности лекарственных форм относится к инъекционным и детским лекарственным формам. Поэтому, для изготовления суспензий для инъекционного применения и для использования в детской практике, зачастую единственным оптимальным способом изготовления является

ультразвуковое диспергирование.

Необходимым условием для стабильности суспензий, изготовленных из лекарственных веществ с гидрофобными свойствами, является применение стабилизаторов. В условиях промышленного производства стабилизаторы входят в состав большинства суспензий. Одной из важных задач технологии суспензий является поиск новых, эффективных стабилизаторов, а также разработка композиционных стабилизаторов с целью уменьшения количества применяемого стабилизатора при изготовлении суспензий.

Перспективным в развитии лекарственной формы суспензии является приготовление «сухих суспензий», которые представляют собой смесь лекарственного вещества со вспомогательными веществами (стабилизаторы, консерванты и др.), чаще в виде гранул. По мере необходимости к сухим суспензиям добавляют очищенную воду в нужном количестве (в условиях аптеки) и получают фармакопейный препарат. Сухие суспензии удобны для транспортировки, хранятся практически неограниченное время.

ГЛАВА 16. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

16.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Согласно Государственной фармакопее Украины **мягкие лекарственные средства** (МЛС) для наружного применения (*Praeparationes molles ad usum dermicum*) предназначены для местного действия или трансдермальной доставки действующих веществ, для смягчающего или защитного действия.

Данные лекарственные формы относятся к числу древнейших лекарственных форм. Указания на их использование с лечебной целью встречаются уже в папирусе Эберса. Они широко использовались Гиппократом, Авиценной, Галеном.

МЛС применяют для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки для местного терапевтического действия либо для проникновения лекарственных веществ через кожу или слизистые оболочки, либо для смягчающего или защитного действия. Характеризуются специфическими реологическими свойствами при установленной температуре хранения, имеют неньютоновский тип течения, определенную структурную вязкость, псевдопластические, пластические и тиксотропные свойства. По внешнему виду должны быть однородными.

МЛС обычно содержат лекарственное(ые) и вспомогательное(ые) вещества, которые должны быть равномерно распределены в лекарственной форме. Вспомогательное(ые) вещество(а) образует(ют) простую или сложную основу, которую могут производить отдельно или получать в процессе изготовления мягкого лекарственного средства. Основа в зависимости от ее состава может оказывать влияние на высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие лекарственного вещества.

В заводском производстве МЛС составляют около 10 %. Они широко используются в терапии ряда дерматологических заболеваний, в офтальмологии, отоларингологии, хирургии, акушерстве, гинекологии, проктологии и других областях клинической медицины.

МЛФ применяются не только с целью лечения, но и с целью профилактики или диагностики заболеваний, а также как индивидуальные средства защиты рук и открытых частей тела от воздействия химических раздражителей на про-

изводствах и в быту. Большую группу составляют косметические мази для смягчения и питания кожи, они могут быть гигиенические, лечебно-профилактические и декоративные. Гормоны и витамины, содержащиеся в них, приближают данные мази к лечебным.

Особую группу составляют так называемые «электродные» мази и пасты, применяющиеся при регистрации биотоков, например, при электрокардиографии, энцефалографии, электромиографии и др. Их роль заключается в улучшении контакта между кожей, слизистой оболочкой и электродами, а также в фиксации последних.

16.2. КЛАССИФИКАЦИЯ МЛС

МЛС можно классифицировать по следующим признакам: *по типу получения; по характеру действия; по месту нанесения; по консистенции; по типу дисперсных систем.*

1. Классификация по типу получения. По типу получения мази представлены в виде:

- бесформенных систем (мази, пасты);
- формированных систем (мазевые и парафиновые карандаши, пластыри, свечи, шарики и палочки, полученные путем выкатывания, прессования или выливания).

2. Классификация по характеру действия. По характеру действия мази делят на мази поверхностного и глубокого действия.

Мази поверхностного действия не всасываются кожей и оказывают действие на эпидермис или на поверхность слизистых оболочек. Мази служат для сохранения нормальных физиологических функций эпидермиса, слизистых оболочек или предназначены для лечения заболеваний или повреждений поверхности кожи. По функциям различают:

- Покровные (индифферентные) мази – для предупреждения высыхания, загрязнения и для смягчения эпидермиса.
- Защитные мази (пасты) – профилактические средства для защиты кожи от воздействия пыли, растворов кислот, щелочей, агрессивных жидкостей, воды.
- Косметологические и косметические мази – предназначены для

смягчения, очищения и охлаждения кожи, а также для оказания антисептического действия и устранения косметических недостатков.

Мази глубокого действия. Такие мази всасываются кожей. В составе их основы необходимо наличие гидрофильных, жировых компонентов или ПАВ.

По функциям различают:

- Проникающие мази – лекарственные вещества из таких мазей всасываются кожей до более или менее глубоких слоев, через протоки потовых или сальных желез, но не проникают в кровоток (мази для лечения чесотки).
- Мази резорбтивного действия – лекарственные вещества достигают системного круга кровообращения и оказывают действие на весь организм.

3. Классификация по месту нанесения. По месту нанесения различают следующие мази:

- Дерматологические (собственно мази) (*Unguenta propria*) – наносят на кожу.
- Глазные (*Unguenta ophthalmica*) – на слизистую конъюнктивы.
- Для носа (*Unguenta nasalia seu renalia*) – на слизистую носа.
- Ректальные (*Unguenta rectalia*) – вводят в прямую кишку.
- Вагинальные (*Unguenta vaginalia*).
- Уретральные (*Unguenta urethralia*).
- Стоматологические.

4. Классификация по консистенции. По консистенции различают:

- Линименты – мази в виде вязкой жидкости.
- Гели – мази вязкой консистенции, способные сохранять форму и обладающие упругостью и пластичностью. По типу дисперсных систем различают гидрофильные и гидрофобные гели.
- Кремы (мягкие мази) – мази мягкой консистенции, представляющие собой эмульсии типа масло в воде или вода в масле.
- Собственно мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. Представляют собой всесторонне свободные дисперсные системы с пластичной или упруго-вязкой дисперсионной средой.
- Пасты – мази плотной консистенции, содержание порошкообразных веществ в которых превышает 25 % (в редких случаях 20 %).
- Сухие мази (полуфабрикаты) предназначены для разведения.

В зависимости от консистенции мази втираются, намазываются или накладываются на кожу.

5. Классификация по типу дисперсных систем. По типу дисперсных систем мази делятся на гомогенные и гетерогенные.

1. Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между дисперсной фазой и дисперсионной средой. Лекарственное вещество распределено в основе по типу раствора, т.е. находится в молекулярной или мицеллярной степени дисперсности.

По способу получения различают гомогенные мази: *мази-сплавы; мази-растворы; мази экстракционные.*

2. Гетерогенные мази характеризуются наличием межфазной поверхности раздела между лекарственным веществом и основой. В зависимости от характера распределения лекарственных веществ в основе различают мази:

- *Суспензионного* (устаревшее название – тритурационного) типа. Мази содержат твердые лекарственные порошкообразные вещества, измельченные до микроскопических размеров, нерастворимые в основе и распределенные в ней по типу суспензии.
- *Эмульсионного типа.* Содержат жидкий компонент, нерастворимый в основе и распределенный в ней по типу эмульсии (м/в или в/м).
- *Комбинированного типа.* Представляют собой сочетание предыдущих случаев.

ГФУ и фармакопеи многих стран мягкие лекарственные средства для наружного применения классифицируют как:

- мази;
- кремы;
- гели;
- пасты;
- припарки;
- медицинские пластыри.

16.3. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МАЗЕЙ. СХЕМА СТРУКТУРЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Фармакотерапевтический эффект МЛС зависит от следующих факторов:

- физико-химической природы лекарственных и вспомогательных веществ;
- концентрации и агрегатного состояния лекарственных веществ;
- технологии;
- структурно-механических (реологических) свойств мази (вязкость, пластичность, упругость и др.);
- способа нанесения и области применения;
- факторов внешней и внутренней среды (влажность, температура и др.);
- состояния кожи и слизистой оболочки.

При назначении, приготовлении и применении мазей необходимо учитывать состояние кожи и слизистых оболочек, в том числе их физиологические и возрастные особенности.

Кожа – сложный орган, который выполняет следующие функции: защитную, терморегуляцию, секреторную и потоотделения, всасывания и, благодаря наличию рецепторов, носителя ощущений. Кожа взрослого человека имеет общую площадь около $1,5 \text{ м}^2$ и состоит из трех слоев (рис. 16.1):

- эпидермис (подкожица);
- собственно кожа (дерма);
- подкожная жировая клетчатка. Подкожица (эпидермис) состоит из постоянно меняющихся пяти слоев клеток. Представляет собой полупроницаемую мембрану, лишенную кровеносных сосудов.

Наружный слой подкожицы – роговой – состоит из кератинизированных клеток и пронизан протоками потовых и сальных желез, волосными фолликулами. Эти клетки физиологически пассивны, выполняют защитные функции и представляют собой основной барьер для попадания лекарственных веществ и микроорганизмов в организм человека. Толщина первых двух слоев около 4 мм.

Дерма состоит из эластичных волокон, пронизанных кровеносными, лимфатическими сосудами и нервными окончаниями. В дерму также

открываются протоки различных желез (потовых, сальных). Через дерму хорошо всасываются жирорастворимые вещества, которые иногда могут оказывать токсические эффекты (резорцин, цинка сульфат, кислота борная, кислота салициловая, хлороформ).

Подкожная клетчатка состоит из пучков соединительной ткани с зернами подкожного жира.

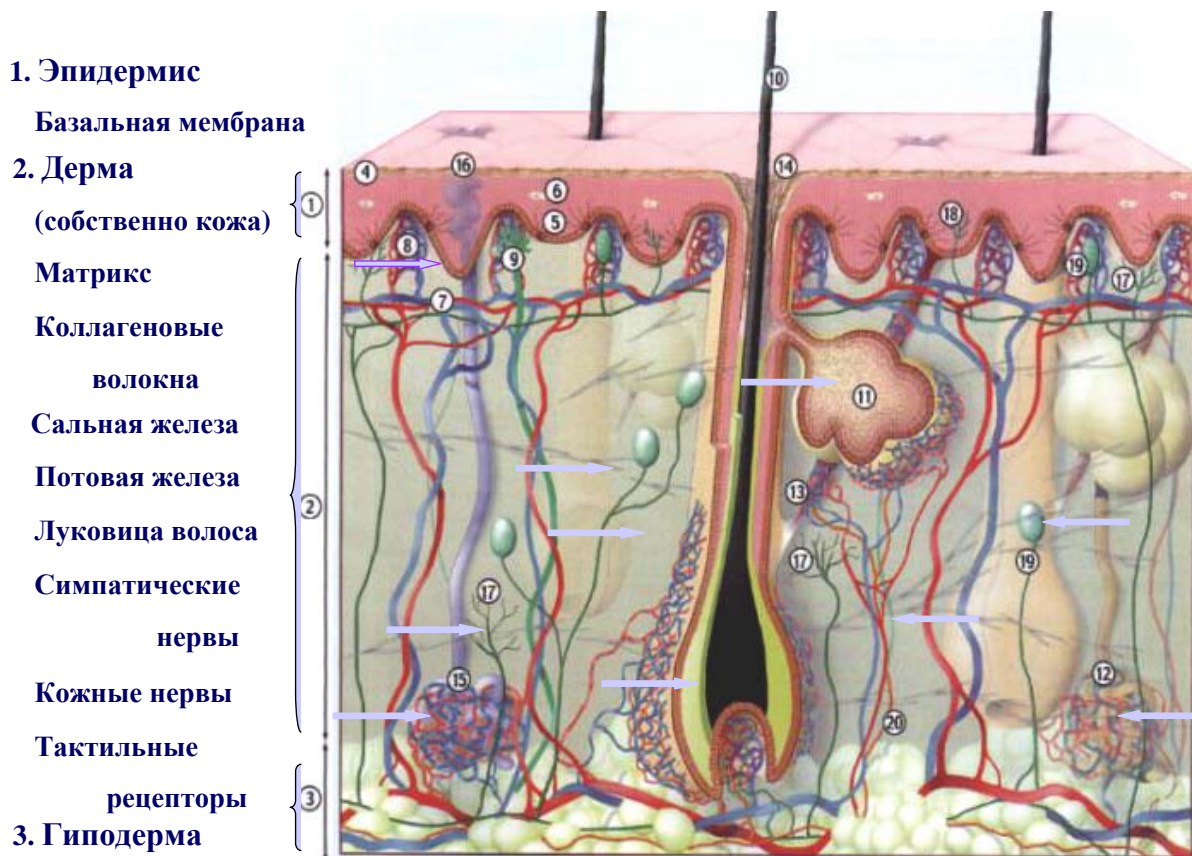


Рис. 16.1. Схема строения кожи человека:

1 – эпидермис; 2 – дерма; 3 – гиподерма

Пути проникновения лекарственных веществ через кожу. Всасывание лекарственных веществ происходит через эпидермис, сальные и потовые железы и волосяные луковицы. Различают два пути проникновения лекарственных веществ через кожу: **трансдермальный** (межклеточный; трансцеллюлярный); через поры (трансгладулярный – через стенки фолликул и протоки сальных и потовых желез) и **трансфолликулярный**). Количество всасываемого вещества зависит от площади нанесения мази и толщины кожи. Всасывание может быть усилено интенсивным втиранием мази и зависит от состояния кожи, наличия заболевания и величины pH. У здоровых людей

значение pH составляет от 5,5 до 6,5-7,0. При воспалительных процессах pH кожи снижается. Количество всасываемого лекарственного вещества увеличивается с повышением pH.

Качество мази определяется многими показателями, в том числе способностью мазевых основ высвобождать лекарственные вещества и скоростью всасывания лекарственных веществ. Процесс всасывания складывается из следующих стадий: *растворение лекарственных веществ в основе и диффузия лекарственных веществ в границах нанесения слоя.*

Рассчитать количество всосавшегося лекарственного вещества можно по формуле:

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{A \times D \times C}{2t}} \quad (16.1)$$

где Q – количество всосавшегося вещества за определенное время t;

D – константа диффузии;

A – концентрация вещества;

C – растворимость лекарственного вещества в основе (определяется *in vitro* и *in vivo*).

16.4. СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МЛС

МЛС должны обладать определенными структурно-механическими (реологическими) характеристиками, эластичностью, пластичностью, вязкостью, периодами релаксации. Фармакологический эффект мазей в значительной степени зависит от их структурно-механических свойств, служащих критерием определения качества мазей как при производстве, так и в процессе хранения.

При разработке, изготовлении, упаковке, хранении, реализации и применении МЛС должны быть приняты соответствующие меры, обеспечивающие необходимую микробиологическую чистоту. Микробиологическую чистоту обеспечивают посредством антимикробного консервирующего действия и/или надлежащих условий производства.

МЛС, предназначенные для нанесения на большие открытые раны или на сильно поврежденную кожу, при отсутствии эффективного консервирующего действия должны быть стерильными.

Стерильные мягкие лекарственные средства производят с

использованием исходного сырья, первичных упаковочных материалов и с помощью способов, обеспечивающих стерильность и предотвращающих контаминацию и размножение микроорганизмов. Для таких препаратов устанавливают срок хранения после первого вскрытия упаковки.

При изготовлении, хранении и реализации МЛС необходимо принимать меры, обеспечивающие их однородность (равномерное распределение лекарственных и вспомогательных веществ, отсутствие посторонних включений, а также физическую стабильность). Если в ходе технологического процесса возможно нарушение однородности, то необходимо проводить контроль продукции путем количественного определения лекарственных веществ при специальном отборе проб.

При производстве МЛФ, содержащих диспергированные частицы, необходимо предусматривать меры по обеспечению и контролю необходимого размера частиц, обусловленного назначением данного лекарственного средства.

Основу для мазей выбирают с учетом назначения препарата, его эффективности и безвредности, биодоступности лекарственного вещества, совместимости лекарственных и вспомогательных веществ, реологических свойств, физико-химической, химической и микробиологической стабильности, а также срока хранения.

Положительные качества МЛС:

- возможность назначения мазей с целью местного и резорбтивного действия и обеспечение ими высокой концентрации лекарственных субстанций в коже, тканях, а также в биологических жидкостях и органах организма;
- при лечении инфицированных ран, ожогов, дерматитов различной этиологии, отморожений, опрелостей, пролежней они могут конкурировать с другими видами лекарственных форм;
- в их составы можно вводить самые различные лекарственные субстанции как по консистенции (жидкости, мягкие, твердые), по фильности (гидрофобные, гидрофильные), так и относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам (антимикотические, антимикробные, анестезирующие, противовоспалительные, гормоны, витамины, ферменты и др.), т.е. мази могут содержать вещества, различные по механизму и направленности лечебного действия;
- сохранив за собой несомненное первенство при местном лечении

различных заболеваний, МЛС все чаще выступают в роли лекарственных препаратов, которые проявляют общее действие на организм или избирательное на отдельные органы или системы организма, например, мазь «Нитронг», которая применяется для профилактики приступов стенокардии;

- возможность достижения высокого терапевтического действия мазей не только за счет концентрации лекарственных субстанций, но и за счет оптимального подбора и сочетания лекарственных и вспомогательных веществ на основе биофармацевтического скрининга;
- относительная простота и безопасность применения по сравнению с другими лекарственными формами (инъекционными, пероральными и т.д.)
- экономичность и технологичность. Их производство можно рассматривать как безвредное, а технологические процессы – относительно «чистыми» в экологическом отношении.

МЛС присущи и отрицательные свойства:

- ряд препаратов имеют ограниченную лечебную эффективность в виде присущего им однонаправленного действия на симптомы заболевания, например, только противовоспалительного, только противозудного, только антимикробного и т.д., что не соответствует основным медико-биологическим требованиям, предъявляемым современной медициной к лекарствам;
- некоторые мази в своем составе содержат нестабильные трудностандартизируемые или малоэффективные вещества (деготь, ихтиол, скипидар, ксероформ, синтомицин, стрептоцид, новокаин, окись цинка, дерматол, производные ундециновой кислоты, фенол и др.). Многие из этих веществ в развитых странах исключены из номенклатуры, потеряли свое значение и не используются в медицинской практике;
- отдельные составы мазей, производимые на гидрофобной основе, обуславливают выраженный «парниковый» эффект, что ограничивает их применение в медицинской практике. Мазь этония на гидрофобной основе, слабо высвобождает действующую субстанцию;
- некоторые МЛС, например мазь стрептоцидовая 10 % и линимент стрептоцида, имеют узкий спектр антимикробного действия, не обладают осмотической активностью; мазь, приготовленная с использованием вазелина, слабо высвобождает действующее вещество. Применение их для лечения гнойных ран в первой фазе воспалительного процесса противопоказано,

поскольку они не способствуют оттоку содержимого раны, «герметизируют» ее, создают условия для роста анаэробной микрофлоры, а во второй фазе – малоэффективны, так как не стимулируют репаративные процессы, не предотвращают вторичного инфицирования раны ввиду узкого спектра антимикробного действия.

16.5. ТРЕБОВАНИЯ К ОСНОВАМ ДЛЯ МЛС

Основа для МЛС является носителем лекарственного вещества и обеспечивает объем и нужные физические свойства лекарственной формы. Выбор мазевой основы зависит от физико-химических свойств назначаемых лекарственных средств и характера действия мази. Основа, которая бы обеспечивала максимальный терапевтический эффект мази, должна отвечать следующим требованиям:

- обладать мажущей способностью, т.е. иметь необходимые структурно-механические свойства;
- хорошо воспринимать лекарственные вещества, т.е. обладать абсорбирующей способностью;
- не изменяться под действием условий внешней среды и не реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами, т.е. обладать химической стойкостью;
- быть индифферентной в фармакологическом отношении, не должна оказывать раздражающего и сенсебилизирующего действия, способствовать сохранению первоначального значения рН кожи (3-4) или слизистой оболочки;
- не подвергаться микробной контаминации, т.е. обсеменению микроорганизмами;
- свойства основы должны соответствовать назначению МЛС.

По **функциональному назначению** вспомогательные вещества, входящие в состав мягких лекарственных средств, можно разделить на:

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость основ (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопропилпальмитат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);

- воду и гидрофильные растворители (спирты этиловый и изопропиловый, полиэтиленгликоли 200-600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, димексид и др.);
- эмульгаторы типа м/в (натрия лаурилсульфат, эмульгатор № 1, твины, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
- эмульгаторы типа в/м (высшие жирные спирты, холестерин, спирты шерстного воска, спены, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат и др.);
- гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, полоксамеры или проксанолы, полиэтиленгликоли 1500-8000, бентонит, каолин, коллоидная двуокись кремния, гуммиарабик, трагакант, желатин и др.);
- антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, бензойная и сорбиновая кислоты и их соли, парабены, спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, пропиленгликоль, спирт этиловый и др.);
- антиоксиданты (α -токоферол, аскорбиновая кислота и ее производные, бутилгидроксанизол и бутилгидрокситолуол, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли, лимонная кислота, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
- солюбилизаторы (β -циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки и дезодорирующие вещества (ментол, эфирные масла, фенилэтиловый спирт и др.);
- регуляторы pH (лимонная кислота, фосфорнокислые соли натрия и др.).

Некоторые вспомогательные вещества могут одновременно выполнять несколько вышеперечисленных функций, а также входить в состав в качестве смягчающих и увлажняющих добавок, пенетраторов (активаторов проникновения веществ), смачивателей и др.

В настоящее время в качестве основ для мазей применяют большое количество различных компонентов, реже отдельных веществ. Они являются, как правило, сложными физико-химическими системами. Большой ассортимент и разнообразие свойств основ для мазей приводит к необходимости их классификации.

16.6. КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Основы могут быть классифицированы по следующим признакам:

- по источникам получения;
- по химическому составу;
- по сродству к воде: на гидрофильные и гидрофобные (липофильные);
- по способности абсорбировать воду и механизму абсорбции;
- по типу дисперсных систем: на однофазные (растворы, сплавы), двухфазные (эмульсии типа масло/вода (м/в) и в/м, суспензии, коллоидные дисперсии высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ) и многофазные системы (множественные эмульсии м/в/м и в/м/в, а также комбинированные системы);
- по реологическим свойствам при установленной температуре хранения и условиях применения;
- по концентрации и дисперсному состоянию вспомогательных и/или лекарственных веществ.

1. Классификация по источникам получения. Различают основы:

- природные (жиры, жирные масла, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воск пчелиный, бентонит, фитостерин, крахмал, желатин, коллаген, хитозан и др.);
- полусинтетические (гидрогенизированные жиры, производные целлюлозы, натрия альгинат и др.);
- синтетические (силиконовые жидкости, аэросил, поливинилпирролидон, ПЭО, карбомеры и др.).

2. Классификация по химическому составу:

- углеводороды;
- эфиры;
- полиорганосиликоны и др.

3. Классификация по отношению к воде (рис. 16.2):

1. **Гидрофильные основы.** *Гидрофильность* – способность смешиваться с водой или растворяться в ней.

- Вещества, дающие устойчивые гели после набухания в воде с последующим растворением (растворы и гели полисахаридов, белков, олигоэфиров, полиэтиленоксидные основы и др.).

- Вещества нерастворимые, но набухающие в воде (гели фитостерина и ситостерина, гидрофильных глинистых минералов).

2. **Гидрофобные основы.** *Гидрофобность* (или *липофильность*) – способность смешиваться с жирами или растворяться в них и не смешиваться с водой (жировые, углеводородные, силиконовые).

3. **Дифильные (гидрофильно-гидрофобные) основы:**

- абсорбционные (безводные: гидрофильные и гидрофобные);
- эмульсионные (водосодержащие: типа вода/масло и масло/вода).

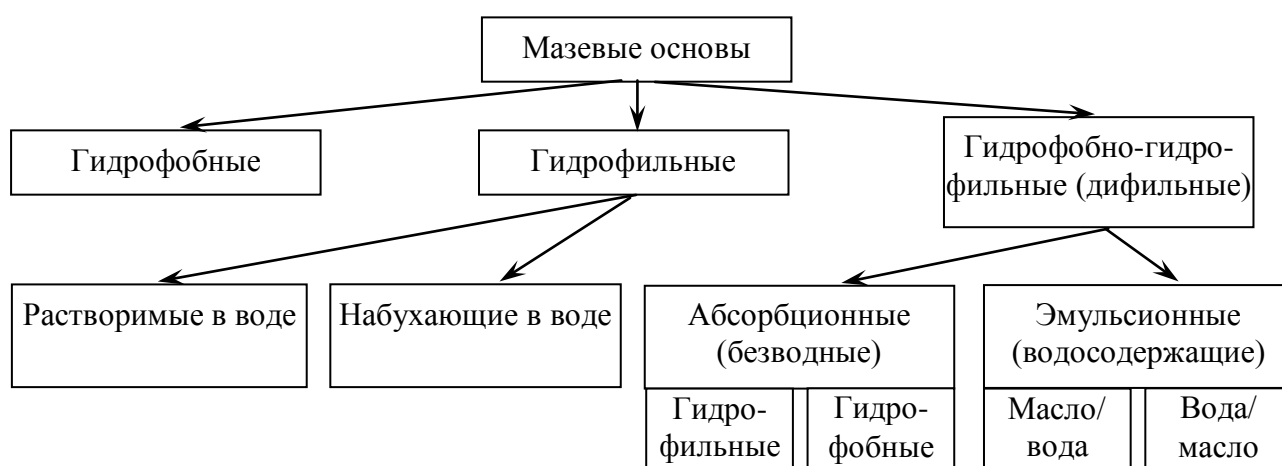


Рис. 16.2. Классификация мазевых основ по отношению к воде

Гидрофобные мази приготовлены, как правило, на углеводородных основах (вазелин, вазелиновое масло, парафин) и могут содержать другие липофильные вспомогательные вещества (растительные масла, жиры животного происхождения, воски, синтетические глицериды и жидкие полиалкилсилоксаны). В их состав могут быть введены только незначительные количества воды или водных растворов. Гидрофобные мази при применении обладают окклюзионным (предотвращающим контакт с воздухом) эффектом, оказывают смягчающее действие, трудно смываются водой и не смешиваются с экссудатом.

Абсорбционные мази являются гидрофобными, но при втирании в кожу могут абсорбировать (эмульгировать) экссудат. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- гидрофобные основы, состоящие из углеводов и эмульгаторов типа в/м (вазелин и ланолин или спирты шерстного воска), в состав которых

могут быть введены значительные количества воды или водных растворов с образованием эмульсии типа в/м;

- гидрофобные основы, которые являются эмульсиями типа в/м или м/в/м (вазелин и водный ланолин); в их состав путем эмульгирования дополнительно может быть введена вода или водный раствор.

Гидрофильные мази, как правило, являются гиперосмолярными, вследствие чего при применении могут абсорбировать значительное количество экссудата. Основы для них могут быть разделены на две группы:

- водорастворимые основы, которые, как правило, содержат гидрофильные неводные растворители (полиэтиленгликоль 400, пропиленгликоль и др.) и достаточно большие концентрации водорастворимых полимеров (полиэтиленгликоль 1500, проксанол 268 и др.);

- водосмываемые основы, которые кроме водорастворимых полимеров и гидрофильных неводных растворителей содержат липофильные вещества (высшие жирные спирты, вазелин, вазелиновое масло, ланолин, воски и др.). Эти основы, как правило, представляют собой эмульсии типа м/в и требуют присутствия эмульгатора типа м/в.

Кремы – это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой двух- или многофазные дисперсные системы, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения, как правило, имеет ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров.

Гидрофобные кремы приготовлены на основе эмульсии в/м или м/в/м, стабилизированной подходящими эмульгаторами.

Гидрофильные кремы приготовлены на основе эмульсии м/в или в/м/в, стабилизированной подходящими эмульгаторами. К ним также относят коллоидные дисперсные системы, состоящие из диспергированных в воде или смешанных водно-гликолевых растворителях высших жирных спиртов или кислот, стабилизированные гидрофильными ПАВ.

Гели – это мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой одно-, двух- или многофазные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены присутствием гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях. В этой лекарственной форме гелеобразователи дополнительно могут выполнять

роль стабилизаторов дисперсных систем: суспензий или эмульсий; такие гели могут называться соответственно суспензионными гелями или эмульгелями.

Гидрофобные гели (олеогели) приготовлены на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен, коллоидная двуокись кремния, алюминиевое или цинковое мыло и др.).

Гидрофильные гели (гидрогели) приготовлены на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя (глицерин, пропиленгликоль, спирт этиловый, спирт изопропиловый) и гидрофильного гелеобразователя (карбомеры, производные целлюлозы, трагакант и др.).

Пасты – это мягкие лекарственные средства для местного применения, которые представляют собой суспензии, содержащие значительное количество (обычно более 20 % масс.) твердой дисперсной фазы, равномерно распределенной в основе. В качестве основы для паст могут быть использованы основы для мазей, кремов и гелей.

Линименты – это мягкие лекарственные средства для местного применения, плавящиеся при температуре тела. К линиментам могут быть отнесены мази, кремы, гели и пасты, характеризующиеся этим признаком.

16.6.1. Гидрофобные основы

Жировые основы. Животные жиры. Природные жиры представляют собой смеси триглицеридов предельных (стеариновой $C_{17}H_{35}COOH$, пальмитиновой $C_{15}H_{31}COOH$, миристиновой $C_{13}H_{27}COOH$) и непредельных (олеиновой $C_{17}H_{33}COOH$, линолевой $C_{17}H_{31}COOH$) высших жирных кислот. Кроме сложных эфиров жиры содержат незначительное количество неомыляемых компонентов: свободные жирные кислоты, стерины (холестерин, фитостерин).

Жиры совместимы со многими лекарственными веществами, легко всасываются и обеспечивают глубокое всасывание лекарственных веществ.

Жиры содержат более 50 % ненасыщенных кислот, поэтому их не используют в мазях с окислителями и солями тяжелых металлов. Мази на основе жиров хранят не более 1-2 недель. При хранении жиры могут окисляться с образованием пероксидов, вызывающих разложение лекарственных веществ и оказывающих раздражающее действие на кожу.

Фармакопее многих стран ограничивают применение жиров в составе

основ. В производстве отечественных мазей используется свиной жир. В косметической практике в качестве основ используют жиры: говяжий, бараний, норковый, куриный, утиный, кашалотовый и китовый.

Жир свиной (*Adeps suillus (axungia porcina) depuratus*) не прогорклый – белого цвета. С химической точки зрения он представляет собой триглицериды олеиновой, пальмитиновой, стеариновой кислот, с содержанием небольшого количества холестерина, который обеспечивает эмульгирующие свойства основы. Смешивается примерно с 20 % воды. Температура плавления 34-46 °С.

Жир свиной наиболее близок по свойствам к человеческому жиру. Легко наносится и распределяется по коже, легко смывается, легко отдает лекарственные вещества, не раздражает кожу, не препятствует кожному дыханию. Сплавляется с другими жирами.

Недостатки свиного жира как основы: под влиянием кислорода воздуха, света, влаги он прогоркает, приобретает кислую реакцию, неприятный запах и раздражающее действие на кожу. Непредельные жирные кислоты разрушаются с образованием озонидов. Химически неиндифферентен. Несовместим с окислителями, йодидами, полифенолами, адреналином. Реагирует со щелочными соединениями, с солями тяжелых металлов (образует токсичные металлические мыла).

В мазях серной простой, калия йодида простой, скипидарной, йодной, йодоформной, карболовой, колларговой, Вилькинсона, календулы, в состав которых входит свиной жир, его заменяют консистентной эмульсионной основой типа вода/масло.

Жир бычий (*Sebum bovinum*) – представляет собой триглицериды пальмитиновой, стеариновой, олеиновой кислот. Температура плавления 42-50°С. По свойствам уступает жиру свиному из-за высокой температуры плавления. Бычий жир, а также *бараний* используются как уплотнители мазевых основ.

Растительные масла (жиры). Представляют собой смеси триглицеридов предельных и непредельных высших жирных кислот. По сравнению с животными жирами растительные масла содержат большее количество непредельных кислот. Хорошо всасываются и обеспечивают глубокую всасываемость лекарственных веществ.

Растительные масла (кокосовое, пальмовое, пальмоядровое, какао) при увеличении содержания предельных кислот могут иметь твердую

консистенцию. Твердые растительные масла в качестве основы не обладают достаточной пластичностью, используются как уплотнители мазевых основ.

Жидкие растительные масла не пригодны в качестве основы в чистом виде. Применяются в качестве компонентов основ в линиментах, в смеси с твердыми веществами (твердыми животными жирами, восками, парафинами), для получения эмульсионных основ.

В зависимости от содержания непредельных кислот различают масла:

- невысыхающие (оливковое, персиковое, абрикосовое, какао, кунжутное, кокосовое, пальмовое, пальмоядровое);
- полувысыхающие (касторовое, подсолнечное);
- высыхающие (арахисовое, льняное, хлопковое).

Все невысыхающие масла хорошо переносятся кожей, смягчают эпидермис, всасываются. Высыхающие масла могут раздражать кожу.

Растительные масла при длительном хранении могут прогоркнуть (гидролизироваться вследствие содержания воды), образовывать пероксиды. Они более устойчивы к развитию микрофлоры, чем животные жиры, вследствие содержания фитонцидов.

Гидрогенизированные жиры. Для получения мазевых основ с мягкой консистенцией из растительных масел и жидких животных жиров используют направленную гидрогенизацию, фракционирование, переэтерификацию.

Гидрогенизированные жиры представляют собой полусинтетические продукты, получаемые при каталитическом гидрировании жидких растительных жиров. При этом происходит насыщение непредельных жирных кислот, консистенция жиров уплотняется. В зависимости от степени гидрирования можно получать продукты любой консистенции, с различными температурами плавления. Гидрированные жиры отличаются повышенной стабильностью при хранении. В качестве основ используют:

Гидрожир (саломас) (*Adeps hydrogenisatus*) – смесь рафинированных растительных масел. По свойствам гидрожир близок к свиному жиру, но имеет более плотную консистенцию.

Растительное сало (*Axungia vegetabilis*) – представляет собой сплав 80-90 % гидрожира и 20-10 % растительного масла.

Комбижир (*Adeps compositus*) – сплав 55 % гидрожира, 30 % растительного масла и 15 % животного жира (говяжьего, свиного или

гидрогенизированного китового). Температура плавления 26-32 °С. Хорошо намазывается. Совместим с большим количеством лекарственных веществ. Недостатком комбижира как основы является более медленное высвобождение лекарственных веществ по сравнению со свиным жиром.

В зарубежной практике в качестве основ для мазей с калия йодидом, экстрактом красавки, серой используют гидрогенизированные арахисовое и касторовое масла, имеющие вязкопластичную консистенцию, температуру плавления 38-41 °С, кислотное число 2,5.

Углеводородные основы представляют собой продукты перегонки нефти. Преимущественно состоят из смеси предельных углеводородов C_nH_{2n+2} , характеризуются микробиологической и химической индифферентностью, хорошей смешиваемостью с жирами и маслами, совместимостью с большим количеством лекарственных веществ. Не всасываются. Плохо высвобождают лекарственные вещества. При длительном применении вызывают мацерацию эпидермиса кожи, возможны аллергические реакции. Нарушают газообмен кожи. Применяют как основы в мазях поверхностного действия.

Вазелин (Vaselinum) – смесь жидких и твердых (20-50 %) микрокристаллических углеводородов: изопарафинов и алифатических соединений с числом атомов углерода $C_{17}-C_{35}$, 10 % нормальных парафинов. Представляет собой однородную тянущуюся нитями мазеобразную массу без запаха, от белого до желтого цвета. При намазывании на стеклянную пластинку дает ровную, несползающую пленку. При расплавлении образует прозрачную жидкость со слабым запахом парафина или нефти.

Практически нерастворим в воде, 95 % этиловом спирте, мало растворим в эфире, растворим в бензине, умеренно растворим в хлороформе. С жирными маслами, за исключением касторового масла, и жирами смешивается во всех соотношениях. Температура плавления от 37 до 50 °С, рН 6,5-7,5. Вазелин обладает хорошей консистенцией, смешивается с глицерином (до 40 %), хорошо намазывается, сочетается с лекарственными веществами. Химически индифферентен, устойчив при хранении, не прогоркает. Не раздражает кожу и слизистые.

Недостатки вазелина как основы: плохо смешивается с водой, но инкорпорирует ее до 5 %, трудно смывается и удаляется с белья. Лекарственные вещества из вазелина практически не всасываются, поэтому мази на основе вазелина используют для поверхностного действия. Они на

поверхности кожи образуют плотную пленку, нарушают газообмен, возможны аллергические реакции.

Вазелиновое масло (Oleum Vaselini seu Paraffinum liquidum) – смесь жидких микрокристаллических изопарафинов с числом атомов углерода C_7 - C_{17} . Бесцветная вязкая жидкость, без запаха. Смешивается со всеми маслами, кроме касторового. Используется как основа в линиментах, как компонент основы в мазях и как вспомогательная жидкость.

Парафин (Paraffinum) – смесь высокомолекулярных твердых парафинов. Белая кристаллическая масса, жирная на ощупь, температура плавления 42-46 °С. Не смешивается с водой, хорошо растворим в эфире, хлороформе, жидких маслах. Используется как компонент для уплотнения мазевых основ. Входит в состав мази парафиновой: парафина 1,0; масла вазелинового 4,0, которая используется как заменитель вазелина, имеет склонность к синерезису – появлению зернистости.

Петролатум (Petrolatum) – высокоплавкий (выше 60 °С) аналог вазелина с плотной консистенцией. Представляет собой смесь твердого парафина с высоковязкими минеральными маслами. Получают депарафинизацией нефтяных масел. Используется как уплотнитель.

Нефть нафталанская (Naphthalanum liquidum) – вязкая коричневая жидкость с характерным запахом. Не смешивается с водой, мало растворима в спирте, хорошо смешивается с глицерином, маслами, жирами. Применяется как дезинфицирующее, болеутоляющее средство. Входит в состав мази нафталанной, которая может являться самостоятельной основой мази.

Мазь нафталанная:

Нефти нафталанской рафинированной	70,0
Парафина	18,0
Петролатума	12,0

Озокерит (горный воск) (Ozokeritum) – смесь высокомолекулярных углеводородов с температурой плавления 50-65 °С. Содержит церезин, парафин, минеральные масла, смолы. Используется как компонент основ или самостоятельное лекарственное средство.

Церезин (Ceresinum) – рафинированный озокерит. Температура плавления 68-72 °С. С химической точки зрения представляет собой высокомолекулярные углеводороды трициклического нафтена. Используется как уплотнитель. При сплавлении с парафинами образует долго не кристаллизующиеся массы.

Искусственный вазелин (Vaselinum artificiale) – получают сплавлением твердых и жидких парафинов с церезином или жидких озокеритов с петролатумом. Представляет собой мягкую гелеобразную основу, по свойствам близкую к вазелину. Искусственный вазелин устойчив к микроорганизмам, не обладает раздражающим действием.

Полиэтиленовые и полипропиленовые гели. *Полиэтиленовые гели* представляют собой сплавы гранул полиэтилена низкой плотности (низкого давления) 5-50 % или высокой плотности (высокого давления) 5-13 % с вазелиновым маслом. За рубежом известны под названием Plastibase, Plastonite.

Полиэтиленовые гели нейтральны, химически стабильны, не обладают раздражающим действием, совместимы со многими лекарственными веществами. Входят в состав мазей для защиты кожи рук от растворов кислот и щелочей, в состав охлаждающих эмульсий.

Полипропиленовые гели получают сплавлением 4-25 %-полипропилена или этиленпропиленового сополимера с вазелиновым маслом. На основе гелей получают абсорбционные основы с эмульгаторами.

Воски. Воск (Cera) – с химической точки зрения представляет собой сложные эфиры высокомолекулярных спиртов (цетилового и миристилового) с пальмитиновой кислотой. Температура плавления 63-65 °С. Применяется для уплотнения мазевых основ, повышает вязкость жиров и углеводов. За счет содержания небольшого количества свободных спиртов способен заэмульгировать небольшое количество воды. Химически стоек.

Известны две торговые разновидности воска – пчелиный желтый (Cera flava) и белый (отбеленный) (Cera alba). Предпочтительнее желтый воск, так как белый прогоркает. Основа, состоящая из сплава 30 % воска желтого и 70 % масла оливкового, является фармакопейной гидрофобной основой.

Спермацет (Cetaceum, Spermacetum) – сложный эфир цетилового спирта и высших жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой и др.). Получают из спермацетового жира черепа кашалота. Твердая белая пластинчато-кристаллическая масса, жирная на ощупь, без запаха, температура плавления 45-54 °С. Обладает эмульгирующими свойствами, сплавляется с жирами, углеводородами. Применяется в мазях, мазях для массажа, косметических препаратах для придания им скользкости и большей плотности.

Основы, содержащие силиконы. Силиконовые жидкости являются представителями синтетических кремнийорганических соединений –

полиорганосилоксанов.

Силиконовые основы получают сплавлением полиорганосилоксанов с вазелином, парафином, церезином, растительными и животными жирами. Для загущения силоксановых жидкостей используют также аэросил или другие наполнители.

К медицинскому применению разрешены полидиэтилсилоксановые жидкости: эсилон-4 – степень конденсации $n=5$; эсилон-5 – степень конденсации $n=15$. Эсилон-ы представляют собой прозрачные маслянистые жидкости без запаха и вкуса. Химически инертны, термостойки, не прогорают. Смешиваются с эфиром, хлороформом, вазелиновым маслом. Не смешиваются с водой, глицерином.

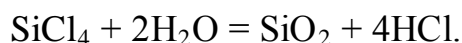
Обладают хорошей совместимостью с лекарственными и вспомогательными веществами, не оказывают раздражающего, мацерирующего и аллергизирующего действия на кожу, не препятствуют газообмену. По физико-химическим свойствам близки к углеводородам, по скорости и глубине всасывания лекарственных веществ – к жировым основам. Силиконовые жидкости нельзя использовать в глазных мазях, так как они раздражают слизистую оболочку глаза.

Силиконы применяют в пищевой промышленности, медицине, микробиологии, ветеринарии, гематологии, косметике, фармации. Их используют в качестве пеногасителей, антикоррозионных покрытий и основ защитных мазей, аллопластического и оттискного материала, вспомогательного материала (силиконовые каучуки и резины).

Основы, содержащие кремния диоксид (аэросил). Аэросилы относятся к неорганическим синтетическим полимерам.

Аэросил (Aerosilum) – коллоидальный кремния диоксид, представляющий собой легкий белый высокодисперсный микронизированный порошок с размером частиц от 4 до 40-мкм, плотностью $2,2 \text{ г/см}^3$ и удельной поверхностью от 50 до $400 \text{ м}^2/\text{г}$.

Аэросил получают гидролизом четыреххлористого кремния при температуре $1100\text{--}1400 \text{ }^\circ\text{C}$:



Существует несколько марок аэросила, различающихся по величине удельной поверхности, степени гидрофобности/гидрофильности. Стандартный аэросил марок 200, 300, 380 имеет гидрофильную поверхность.

Функциональными группами аэросила являются силоксановые (—Si—O—Si—) и силановые (—Si—OH) группы.

В воде и спирте в концентрациях 1-3 % аэросил образует мутные взвеси. Частицы аэросила заряжены отрицательно. Показатель преломления равен 1,45. В глицерине, жирных маслах и вазелиновом масле аэросил образует прозрачные студнеобразные системы.

Аэросил химически, фармакологически и микробиологически индифферентен, совместим с большим количеством лекарственных веществ. При введении аэросила в мази в количестве от 8 до 16 % образуются тиксотропные гели, приводящие к увеличению пластической вязкости и замедлению высвобождения лекарственных веществ. Он используется как стабилизатор и загуститель в линименте бальзамическом по Вишневскому в количестве 5 %, в эсилон-аэросильной основе (гель, состоящий из эсилон-5 с добавлением 16 % аэросила).

16.6.2. Гидрофильные основы

Гидрофильные основы – отдельные вещества или композиции веществ, способные смешиваться с водой или растворяться в ней. Мазевые основы этой группы характеризуются отсутствием в их составе жировых и жироподобных компонентов.

К гидрофильным основам относятся водные и водно-глицериновые гели на основе пектина (4-8 %), трагаканта (2 %), натрия альгината (4-6 %), агарагара (2-3 %), крахмала (4-7 %), коллагена, производных целлюлозы, микробных полисахаридов декстрана, аубазидана (1-2 %), модифицированные крахмалы с улучшенными вязкостными и адгезионными характеристиками (растворимые, окисленные), декстрины.

Достоинства гидрофильных основ: хорошо высвобождают лекарственные вещества; в основы можно вводить большое количество водных растворов; не оставляют жирных следов на белье; хорошо смываются с белья и кожи; совместимы со многими лекарственными веществами.

Недостатки гидрофильных основ: многие основы мало устойчивы к микроорганизмам, быстро подвергаются микробной порче и готовятся на непродолжительный срок. Для увеличения срока хранения мазей добавляют консерванты (кислоты: борную – 0,2 %; салициловую – 0,2 %; сорбиновую – 0,2 %; бензиловый спирт – 0,9 %; нипагин и нипазол в соотношении 1:3 – 0,2 %); химически не индифферентны.

Мазевые основы природных полисахаридов.

Метилцеллюлоза (Methylcellulosum) $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_3)_x]_n$ является простым эфиром целлюлозы и метилового спирта и представляет собой порошкообразное, гранулированное или волокнистое вещество белого цвета без запаха и вкуса, имеющее плотность 1,29-1,31 г/см³. Степень полимеризации может быть от 150 до 700, молекулярная масса от 3 до 140 кД.

Метилцеллюлоза (МЦ) используется различных марок: МЦ-3 – МЦ-100. (Число характеризует вязкость 1% раствора). МЦ растворима в холодной воде, горячем глицерине, смесях низших спиртов с водой, нерастворима в горячей воде. Несовместима с солями тяжелых металлов, фенолами, препаратами йода, аммиаком, танином.

Используется в виде 3-6 % гелей с добавлением 20 % глицерина (для уменьшения высыхаемости основы). Гели устойчивы в широком интервале рН. Основы индифферентны, не токсичны, хорошо смешиваются с выделениями слизистой, в них хорошо распределяются лекарственные вещества. При высыхании образуют пленки на коже. Используется в защитных мазях, можно применять для получения сухих мазей-концентратов. Гель 3 % – как основа для глазных мазей. Пример основы с МЦ:

Метилцеллюлозы	6,0
Глицерина	20,0
Воды очищенной	74,0

Гель МЦ входит в состав мазей «Ундецин», «Цинкундан», рекомендован для мазей с цинка оксидом, ихтиолом, кислотой салициловой и др.

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (натрий-КМЦ). $[C_6H_7O_2x(OH)_x(OCH_2COO)_7]_n$ ($n = 100-2000$) – натриевая соль эфира целлюлозы и гликолевой кислоты. Представляет собой порошкообразное или волокнистое вещество белого цвета без запаха и вкуса, имеющее плотность 1,59 г/см³. Молекулярная масса от 21 до 500 кД.

Натрий-КМЦ растворяется в холодной и горячей воде с образованием растворов с большой вязкостью. В водных растворах является полиэлектролитом. Устойчива при нагревании и стерилизации. Взаимодействует с солями азотистых оснований, кислореагирующими соединениями, солями металлов с образованием труднорастворимых осадков.

При изготовлении гелей порошок натрий-КМЦ предварительно заливают половинным объемом холодной воды, через 60 мин добавляют остальную воду

и нагревают до 50-70 °С (до полного растворения). Пример основы с натрий-КМЦ:

Натрий-КМЦ	6,0
Глицерина	10,0
Воды очищенной	84,0

В концентрации 2 % натрий-КМЦ входит в состав фурацилиновой пасты, рекомендована для мази с пиромекаином:

Пиромекаина	5,0
Метилурацила	5,0
Натрий-КМЦ	3,6
Глицерина	9,0
Воды очищенной до	100,0

Мазевые основы природных белков.

Желатиновые глицерогели (1-3 % желатина, 1-30 % глицерина, 70-80 % воды) применяются для изготовления защитных мазей, застывающих на коже в виде прозрачной упругой пленки (паста Унна, ХИОТ-5, ХИОТ-6). Кожные клеи наносят на руки в разогретом виде кисточкой перед началом работы. Хорошо удаляются смыванием водой. Свойства глицерогелей зависят от количества желатина. Гели неустойчивы к микробной порче, синерезису и высыханию.

Желатиновые гели в концентрации до 3 % представляют собой нежные, легкоплавкие студни, разжижающиеся при втирании в кожу, медленно всасываются. Широко применяются при изготовлении различных кремов.

Коллаген (Collagenum) является белком соединительной ткани. Его получают из кожи крупного рогатого скота. Полностью абсорбируется и утилизируется при введении в организм, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей, обладает большой сорбционной способностью, слабой антигенностью. У него отсутствуют токсические и канцерогенные свойства.

В воде набухает с образованием гелей. Коллаген способен к солюбилизации лекарственных веществ, имеющих в своем составе аминокарбоксильные группы. Используют 2 % и 3 % (для глазных мазей) гели для лечения раневого процесса.

Полиэтиленоксидные основы.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) (Polyaethylenoxydum) получают полимеризацией этилена оксида или поликонденсацией этиленгликоля. Выпускаются с молекулярной массой от 400 до 4000, имеют консистенцию от жидкой до твердой. ПЭО без запаха и вкуса, хорошо смешиваются с водой,

глицерином, органическими растворителями, нерастворимы в эфире, маслах.

ПЭО совместимы с большинством лекарственных веществ, несовместимы с фенолами, тяжелыми металлами, танином. При сочетании с лекарственными веществами, содержащими окси- и карбоксильные группы возможно протекание взаимодействия по водородным связям с образованием высокоструктурированных систем ПЭО, потерей терапевтической активности.

В качестве основ для мазей используют как сплавы твердых и жидких ПЭО (марок 400, 1500, 4000), так и композиции ПЭО различной молекулярной массы с глицерином и другими вспомогательными веществами. Являются наиболее широко используемой основой для промышленных мазей.

ПЭО-основы нейтральны, гигроскопичны, физиологически индифферентны, при длительном применении не мацерируют кожу, легко высвобождают лекарственные вещества, не являются средой для развития микрофлоры. Хорошо растворяют гидрофильные вещества. Не подвергаются воздействию электролитов, спирта. Имеют слабые бактерицидные свойства (в присутствии ПЭО повышается антимикробная активность антибиотиков, сульфаниламидов, антисептиков), осмотически активны (обладают выраженным дегидратирующим действием). Не нарушают газообмен кожи, мало токсичны, не оказывают раздражающего действия на ткани, легко смываются, устойчивы к действию света, влаги. Входят в фармакопеи большинства стран мира.

Для ректальных мазей рекомендована основа состава:

ПЭО-400 70,0

ПЭО-1500 30,0

Для вагинальных мазей рекомендована основа состава:

ПЭО-400 80,0

ПЭО-1500 20,0

Гели поливинилпирролидона (ПВП).

ПВП (Polyvinylpyrrolidonum) – бесцветный, прозрачный, аморфный, гигроскопичный порошок, растворимый в воде, глицерине, ПЭО, хлороформе.

Смешивается с ланолином, эфирами, амидами, маслом касторовым, производными целлюлозы, силиконами. Образует растворимые комплексы с витаминами, антибиотиками, дубильными веществами, красителями.

Растворы ПВП в концентрации 3-20 % используются для изготовления основ. ПВП широко используются также в косметике.

Гели поливинилового спирта (ПВС).

ПВС – порошок или крупинки белого или слегка желтоватого цвета, нерастворимые в этиловом спирте. В воде и глицерине ПВС растворим при нагревании. Водные растворы ПВС высоковязкие.

Приготовление геля ПВС: порошок заливают холодной водой и оставляют на сутки для набухания, затем нагревают до 80-90 °С, постоянно перемешивая до полного растворения.

Для изготовления ксероформной, левомецетиновой, камфорной, анестезиновой и других мазей можно применять 15 % гель ПВС.

Полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот.

Редкосшитые акриловые полимеры (РАП). Полиакриловую (ПАК) и полиметакриловую кислоты (ПМАК) получают методами радикальной или радиационной полимеризации в виде 20-40 % водных растворов:

ПАК и ПМАК – твердые вещества белого цвета аморфной структуры. Молекулярная масса находится в пределах от 10 до 100 кД. В водных растворах образуют вязкие растворы со значением рН 3,0, обладают полиэлектролитными свойствами, способны обмениваться ионами. Устойчивы при широком значении рН. Образуют комплексные соединения с аминами, несовместимы с солями тяжелых металлов, солями азотистых оснований. Обладают интерферогенной активностью. Торговые марки ПАК и ПМАК известны под названиями карбопола, карбомера, эудражита, ареспола. Могут быть использованы как основа и в глазных мазях.

Карбопол (Carbopolum, 934, 940, 941 и др.) – редкосшитый сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов (например, аллиловый эфир пентаэритрита) (фирма «B.F. Goodrich Chemical Co.»). Фармакопейная статья на карбопол под названием «Карбомер» включена в фармакопеи Британии, Франции, Международную фармакопею. [Видео](#)

Указанные полимеры представляют собой мелкодисперсные белые порошки, хорошо диспергируемые в воде, образуют вязкие дисперсии с низким рН 7,3-7,8. Не токсичны, не раздражают кожу, в кишечнике образует гидрогель, поэтому они используются в лекарственных формах пролонгированного действия.

Хорошие загустители воды, спиртов, гликолей. На ране сохраняет гелевую структуру, что обусловлено их высокой загущающей способностью. Их используют для получения пролонгированных глазных капель, суспензий,

мазей, суппозиторных основ, в качестве суспендирующего и эмульгирующего агента (в суспензиях серы, крахмала, анестезина, ацетилсалициловой кислоты).

Применение данных полимеров в медицине обусловлено тем, что мази на основах РАП при нанесении на кожу образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивая пролонгированный эффект, более полно и равномерно высвобождают лекарственные вещества, поглощают кожные экскреторные и секреторные продукты, хорошо распределяются по слизистым и кожной поверхности, оказывают охлаждающее действие, не обладают токсичностью и раздражающим действием, хорошо удаляются водой, не загрязняют одежду. Гелевые и эмульсионные основы с использованием РАП инкорпорируют лекарственные вещества гидрофильной и липофильной природы.

Технология гелей РАП: порошок насыпают тонким слоем на поверхность рассчитанного количества очищенной воды и оставляют для набухания в течение определенного времени (в зависимости от марки карбомера). Затем нейтрализуют и перемешивают с помощью механической мешалки со скоростью 100 об./мин до получения гомогенного геля.

Растворы олигоэфиров.

Олигоэфиры (ОЭ) представляют собой эфиры многоатомных спиртов (глицерина, сорбита, диэтиленгликоля и др.) с многоосновными кислотами (винной, лимонной, янтарной и др.). Впервые в фармации предложены в 1972 г. В зависимости от соотношения исходных компонентов и степени их конденсации получают продукты различной вязкости.

Основы с ОЭ получают несколькими способами:

- смешиванием ОЭ различной вязкости;
- загущением ОЭ (например, винилином);
- разбавлением другими компонентами (например, этиловым спиртом);
- смешиванием с ПАВ;
- эмульгированием ОЭ.

Основы с ОЭ предложены для гормональных мазей.

Блок-сополимеры окиси этилена и пропилена.

Проксанола (Proxanolum) – полимеры, в которых средняя часть макромолекулы состоит из полиоксипропиленовой (ОП, гидрофобной) части, а на концах – из полиоксиэтиленовых (ОЭ, гидрофильных) цепей:

В Великобритании они известны как плуроники, в США – полуксомеры

и полоксалены, в странах СНГ – проксанолы, гидрополы. Молекулярная масса полимеров от 1000 до 16000, получают олимеры различной консистенции: от гидрофобных жидкостей, не мешивающихся с водой, до твердых, хорошо растворимых веществ. Растворимы в спиртах, не растворимы в глицерине, минеральных маслах. Свойства зависят от соотношения ОЭ:ОП и их длины. Совместимы со всеми лекарственными веществами, кроме фенов, аминокислотных соединений; мало гигроскопичны, не вызывая коррозию.

Малотоксичны, не раздражают кожу, не обладают сенсibiliзующим действием. По абсорбционным свойствам не уступают ПЭО, оказывают подсушивающего действия на ткани и слизистые оболочки. В обычных концентрациях безвкусны. За рубежом используются в технологии лекарственных форм с антибиотиками и витаминами; в качестве йодофоров (проксанолы растворяют йод с образованием концентрированных растворов, которые можно разбавлять).

Полоксамер-188 входит в состав препаратов для лечения запоров, плуроник F-68 – в состав жировых эмульсий для внутривенного введения, полоксален – в состав антивспенивателей крови. В Украине и России используются проксанол-268 – воскообразное, проксанол-168 – мазеобразное вещества, гидропол-200 – вязкая жидкость.

Гели глинистых минералов.

В состав глинистых минералов входят *каолинит* (основной минерал белой глины), *монтмориллонит* (основной минерал бентонита), *гидролюда*, *галлуизит* и др. Глинистые минералы состоят из кремния оксида, алюминия оксида и воды. Алюминий может быть частично замещен железом или магнием. В незначительных количествах могут присутствовать кальций, калий, натрий, титан.

Глинистые минералы являются высокодисперсными системами, микрокристаллические частицы которых имеют размеры 0,1-1 мкм, чешуйчатую или пластинчатую форму. Характерной особенностью их является способность вступать в ионообменные реакции как в водной, так и в неводной средах. Путем обработки минералов электролитами и органическими основаниями можно получать водородные, аммониевые, магниевые и другие формы с заданными свойствами.

Количество удерживаемой воды зависит от типа глинистого минерала, его катионной формы, химического состава, структуры. При добавлении воды

глинистые минералы набухают в 13-17 раз.

Минералы используются в виде 10-12 % суспензий для получения мазевых основ и сухих мазей-концентратов. В концентрации 10 % образуют студнеобразные массы. Биологически безвредны. Гели легко распределяются по коже, быстро высыхают, химически инертны, обладают эмульгирующими свойствами, поглощают кожные выделения.

Гели могут быть использованы для изготовления мазей с серой, ксероформом, дерматолом, борной кислотой и др. Пример мази, широко используемой в Болгарии:

Бентонита	15,0
Глицерина	30,0
ПЭО	10,0
Воска	10,0
Воды очищенной	до 100,0

Фитостериновые основы.

Фитостерин (Phytosterinum) представляет собой белый или слегка желтоватый порошок, жирный на ощупь. Не растворим в воде, но адсорбирует большое количество воды (до 1200 %). Для мазей используют основу из 12-15 % фитостерина и 88-85 % воды. Основа легко намазывается, при длительном хранении высыхает, но восстанавливает свойства при смешивании с водой. Хорошо высвобождает лекарственные вещества, не раздражает кожу. Можно готовить сухие мази-концентраты, применяемые в косметологии.

16.6.3. Дифильные мазевые основы

Это искусственно создаваемые композиции, обладающие как гидфильными, так и гидрофобными свойствами. Могут воспринимать и эмульгировать различные жидкости (за счет наличия ПАВ), солюбилизуют нерастворимые лекарственные вещества, и способствуют их распределению в основе. Основы уменьшают поверхностное натяжение между кожей и мазью, что способствует всасыванию лекарственных веществ, не препятствуют газо- и теплообмену кожи, имеют хорошие консистентные свойства. Терапевтический эффект мазей на этих основах выше, чем на гидрофобных.

Различают две группы дифильных основ:

1. Абсорбционные: гидрофильные и гидрофобные.
2. Эмульсионные: типа вода/масло и типа масло/вода.

Абсорбционные гидрофобные основы – это безводные композиции гидрофобных компонентов в сочетании с безводным ланолином или другими ПАВ, способные инкорпорировать воду с образованием эмульсии (вода/масло). Их применяют для приготовления мазей с лекарственными веществами, которые подвергаются гидролизу в присутствии воды (мази с антибиотиками групп пенициллина, тетрациклина и др.). Присутствие ПАВ в абсорбционных основах оказывает положительное влияние на проявление терапевтической активности мазей.

Абсорбционные гидрофильные основы – безводные композиции гидрофильных веществ с ПАВ (ПЭО + цетиловый спирт, бентониты + ЦМ и др.).

Эмульсионные основы – многокомпонентные основы, содержащие воду. Повышают всасывание лекарственных веществ, обеспечивают мягкость, эластичность кожи, уменьшают воспалительные процессы. Лекарственные вещества можно ввести в обе фазы основы (и гидрофильную и гидрофобную). Основы менее вязкие, чем абсорбционные.

Эмульсионные основы типа масло/вода – наиболее эффективны, но применяются реже. Они поглощают раневые выделения, не оставляют жирного следа, обладают хорошей консистенцией, но при хранении теряют воду и меняют консистенцию (в качестве эмульгаторов в таких основах используют натриевые, калиевые, триэтаноламиновые соли жирных кислот, твин-80.)

Примеры таких основ: лаурилсульфат натрия + цетиловый спирт + холестерин + вазелин + вода; ПЭО-4000 + спирт стеариновый + глицерин + лаурилсульфат натрия + вода (США).

Эмульсионные основы типа вода/масло – способствуют проявлению активности лекарственных веществ в несколько меньшей степени, чем эмульсионные основы типа масло/вода, но более эффективны, чем гидрофобные и абсорбционные основы. Могут вызывать набухание кожи и повысить всасывание лекарственных веществ. Сохраняются лучше, маловязки, обладают хорошими адгезионными свойствами, легко удаляются с кожи, придают хороший товарный вид, экономически доступны.

Примеры таких основ: эмульсионная консистентная основа (основа Кутумовой: вазелин + вода + эмульгатор Т-2); вода + эмульсионный воск + вазелин; вазелин + вода + сорбитан олеат.

Поверхностно-активные вещества, применяемые для изготовления дифильных основ мазей.

По способности к ионизации в полярной среде поверхностно-активные вещества (ПАВ) делят на два класса:

- ионогенные – мыла; синтетические вещества, имеющие полярные группы (карбоксильные, сульфатные, сульфонатные и др.);
- неионогенные – не образуют ионов в водном растворе – оксиэтилированные спирты, кислоты, фенолы, жирсахара.

По типу образующихся при диссоциации в водных растворах ионов ПАВ делят на:

- анионактивные – содержат полярные группы и диссоциируют в воде с образованием отрицательно заряженных длинноцепочных органических ионов, определяющих их поверхностную активность (мыла, алкилсульфаты, алкилсульфонаты, натрия лаурилсульфат);
- катионактивные – соли четвертичных аммониевых и пиридиниевых соединений;
- амфолитные (амфотерные) – вещества с несколькими полярными группами, которые в воде в зависимости от условий (рН) могут быть ионизированы с образованием длинноцепочных анионов или катионов. При определенных рН молекулы этих ПАВ не диссоциируют и ведут себя как неионогенные вещества.

Анионактивные ПАВ.

Мыла – химические соединения или смесь соединений, образующихся при взаимодействии анионов жирных кислот RCOO^- с катионами органических или неорганических оснований X^+ .

Поверхностно-активными свойствами обладают соединения высших жирных кислот вследствие образования поверхностно-адсорбционных слоев:

- натрия стеарат $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COONa}$;
- аммония олеат $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COONH}_4$;
- магния олеат $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO})_2\text{Mg}$;
- триэтаноламмония пальмитат $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$.

Натриевые, калиевые мыла и мыла органических оснований образуют эмульсии прямого типа масло/вода.

Мыла щелочно-земельных и поливалентных металлов образуют эмульсии

обратного типа вода/масло. Для образования эмульсионных основ типа вода/масло используют магния олеат $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO})_2\text{Mg}$.

Основа Грядунной:

Магния олеата	20,0
Вазелина	30,0
Воды очищенной	50,0

Алкилсульфаты – сернокислые эфиры высших спиртов с общей формулой $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, $n=9-18$. Алкилсульфаты могут быть олями одновалентных и поливалентных металлов:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$ – натрия лаурилсульфат;

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$ – натрия миристилсульфат;

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$ – натрия цетилсульфат;

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_2\text{OSONa}$ – натрия стеарилсульфат.

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$ – натрия олеилсульфат.

Алкилсульфаты натрия стабилизируют эмульсии прямого типа масло/вода. С удлинением алифатической цепи растворимость соединений и их эмульгирующая активность уменьшается.

Натрия лаурилсульфат (Natrii laurylsulfas) – эфир серной кислоты и лаурилового спирта. Входит во многие фармакопеи мира. Белый слегка желтоватый порошок, растворим в воде, обладает большой эмульгирующей способностью. Пример основы:

Натрия лаурилсульфата	10,0
Стеарилового спирта	250,0
Вазелина	250,0
Глицерина	120,0
Воды очищенной	370,0

Эмульгатор № 1 (Emulgens № 1) состоит из смеси натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов с числом углеродных атомов от 16 до 18 (15 %) и чистых спиртов (85 %). В состав эмульгатора входят цетиловый, октадециловый и другие спирты. Представляет собой твердую массу, напоминающую стеарин, со слабо-желтым оттенком и температурой плавления 50-60 °С. Хорошо смешивается с маслами, нерастворим в воде, легко растворим в хлороформе. Одна часть эмульгатора № 1 способна заэмульгировать до 9 частей воды. Образует эмульсию типа масло/вода. Эмульгатор можно применять с другими ПАВ: натрий-КМЦ, эмульгатором Т-2 и др. Применяется для стабилизации линиментов

синтомицина, стрептоцида, колхамина, адиурекрина. Входит в состав мазей «Ундецин», «Цинкундан», «Апилак».

Катионактивные ПАВ.

Для этих соединений характерна слабая поверхностная активность с образованием эмульсий прямого типа (масло/вода). Многие из катионактивных ПАВ обладают бактерицидными свойствами и применяются как консерванты и дезинфицирующие вещества. Для изготовления мазевых основ не используются.

Амфолитные (амфотерные) ПАВ.

Данные соединения характеризуются наличием в молекуле групп кислотной и основной функции, изменяющейся в зависимости от величины pH. В кислой среде эти соединения проявляют катионактивные свойства, в щелочной – анионактивные. Являются хорошими эмульгаторами, устойчивыми в кислых и щелочных средах.

Неионогенные ПАВ.

Неионогенные ПАВ проявляют свои свойства в небольших концентрациях, мало чувствительны к изменениям температуры, pH среды и присутствию сильных электролитов. Дифильные молекулы неионогенных ПАВ состоят из длинной углеводородной цепочки с несколькими полярными, но неионогенными (гидроксильные, эфирные) группами.

Высшие жирные спирты практически не растворяются в воде, сплавляются с жирами, углеводородами.

Цетиловый спирт (Spiritus cetylicus, $C_{16}H_{33}OH$) – продукт омыления спермацета. Твердое, жирное на ощупь кристаллическое вещество белого цвета с температурой плавления 50 °С. Сплавы жиров и углеводов с 5 % цетилового спирта образуют стабильные эмульсии с 50% воды.

Стеариловый спирт (Spiritus stearinkus, $C_{18}H_{35}OH$) – белое кристаллическое вещество с температурой плавления 59 °С. По эмульгирующей способности близок к цетиловому спирту.

Иногда используют смесь цетилового и стеарилового спиртов, называемую цетостеариловым спиртом.

Эмульсионные воски (Cera emulsificans) – сплав 70 % высокомолекулярных предельных спиртов кашалотового жира с 30 % эмульгатора – калиевой соли диэфира фосфорной кислоты и высокомолекулярных предельных спиртов. Твердая однородная масса, от

белого до светло-кремового цвета, хорошо сплавляется с жирами, маслами, углеводородами, рН 5,8-7,0. Используется в эмульсионной основе, представляющей собой сплав вазелина с 5 % эмульсионного воска и 28,5 % воды. Основа устойчива, совместима со многими лекарственными веществами, хорошо переносится. Входит в косметические кремы.

Пример основы с эмульсионным воском, которая продлевает действие местных анестетиков (анестезина, новокаина, дикаина):

Эмульсионного воска	7,0
Масла вазелинового	7,5
Глицерина	12,5
Эсилона-5	10,0
Натрия бензоата	0,2
Воды очищенной	62,8

Брии (Brj-35) – простые эфиры полиэтиленоксидов, высших жирных спиртов и спиртов шерстного воска $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{O}-\text{R}$ ($n=23$), образуют эмульсии прямого типа масло/вода.

Высокомолекулярные циклические спирты. Основным продуктом, содержащим циклические спирты, является ланолин, получаемый из промывных вод овечьей шерсти.

Ланолин (Adeps Lanae, Lanolinum anhydricum) – представляет собой смесь жидких и воскообразных эфиров высших жирных кислот с алифатическими и циклическими спиртами (70-80 %) со свободными высокомолекулярными спиртами, кислотами. Основными компонентами ланолина являются стеролы – холестерин и изохолестерин (в свободном и в связанном до 20 % виде), эргостерин, холестанол, спирты цере-ловый ($\text{C}_{27}\text{H}_{55}\text{OH}$), карнаубиловый ($\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{OH}$) и сложные эфиры этих спиртов с кислотами: пальмитиновой ($\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$), миристиновой ($\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{COOH}$), карнаубовой ($\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{COOH}$), церотиновой ($\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{COOH}$).

Ланолин безводный представляет собой вязкую массу буро-желтого цвета слабого своеобразного запаха с температурой плавления 36-42 °С. Легко растворим в эфире, хлороформе, ацетоне, нерастворим в воде. Легко сплавляется с гидрофобными веществами. Поглощает до 150 % воды, до 40 % спирта этилового в концентрации 70 %, 40 % глицерина. Дает эмульсию типа вода/масло. Химически индифферентен, трудно окисляется и омыляется, нейтрален.

Ланолин хорошо впитывается в кожу, стоек к окислению кислородом,

влаге, свету, обладает высокой вязкостью, прилипаемостью к коже. Добавляется в мазевые основы к жирам и углеводородам в качестве гидрофилизующего компонента, способного увеличивать всасываемость лекарственных веществ.

Таблица 16.1

Основа с ланолином

№ п/п	Основа	Состав	Количество, г
1	Ланолина водного вазелина (поровну)	Ланолина безводного Вазелина Воды очищенной	168 240 72
2	Ланолин водный	Ланолина безводного Воды очищенной	70 30
3	Основа для мазей	Ланолина безводного Масла подсолнечного Воды очищенной	поровну
4	Основа для глазных мазей	Вазелин Ланолин безводный	90 10
5	Основа для мазей с антибиотиками	Вазелин Ланолин безводный	60 40
6	Мягкая мазь	Вазелин Ланолин водный	поровну
7	Основа фармакопеи Венгрии	Вазелин Ланолин безводный Цетиловый спирт	85 10 4

Ланолин водный представляет собой эмульсию. Расплавлять его не рекомендуется вследствие разрушения эмульсии. Ланолин водный при длительном хранении менее стабилен, чем ланолин безводный. Может окисляться. Для изготовления мазей с окислителями (пергидролем) рекомендуется использовать ланолин безводный.

При приготовлении мази на безводной основе водорастворимые лекарственные вещества растворяют в минимальном количестве воды, эмульгируют равной массой безводного ланолина и смешивают с основой.

Недостатки ланолина как основы:

- высокая вязкость и клейкость (трудно размазывается);
- хуже всасывается по сравнению со свиным жиром. Поэтому как самостоятельная основа не используется. Используется как добавка к гидрофобным основам для их гидрофизации;
- неприятный запах;
- аллергические реакции;

- при длительном контакте с тяжелыми металлами омыляется с образованием металлических мыл и повышением токсичности.

В связи с имеющимися недостатками для улучшения свойств ланолина его подвергли различной обработке:

- омылению (продукт – спирты шерстного воска);
- ацетилованию (продукт – ацетилованный ланолин);
- гидрированию (продукт – гидролин);
- оксиэтилованию (продукт – водлан, водорастворимый ланолин).

Спирты шерстного воска – получают омылением ланолина растворами щелочей с целью увеличения количества спиртов ланолина. Содержат 30 % холестерина, 25 % тритерпенов, 15 % ациклических диолов, 30 % неомыляемых веществ. Представляют собой твердую массу желто-коричневого цвета со слабым своеобразным запахом. Температура плавления 58-60 °С. Обладают высокой эмульгирующей способностью (могут воспринимать до 180 частей водных растворов, образуют эмульсионные мази типа масло/вода), не вызывают аллергии, раздражающего действия. Совместимы со многими лекарственными веществами. Пример абсорбционной основы:

Спирты шерстного воска	6,0
Вазелина	10,0
Церезина	24,0
Вазелинового масла	60,0

Основа может быть использована для изготовления мазей с серой, цинка оксидом, кислотами (салициловой, борной), дегтем, стрептоцидом, йодом, калия йодидом. Срок годности мазей 2 года.

Ацетилованный ланолин – получают путем обработки ланолина уксусным ангидридом. Имеет низкую величину когезии (липкости), лишен неприятного запаха, растворяется в вазелиновом масле. В эмульсионные основы его добавляют от 1 до 5 %. Основы устойчивы при низких температурах.

Полиоксиэтилированный ланолин – получают путем присоединения этилена оксида (продукты «Водлан-45» с pH 8 и «Водлан-60» с pH 7,1). Растворим в воде, разбавленном спирте. В количестве до 3 % с водой образует мягкие основы (кремы). Дает эмульсию типа вода/масло.

Гидрированный ланолин – гидролин – получают путем гидрирования ланолина. Не имеет неприятного запаха и липкости, имеет плотную

консистенцию, обладает высокой эмульгирующей способностью.

Стероидные спирты – ланолин, холестерин, изохолестерин и др. – в концентрации до 10 % обладают выраженной гидрофилизующей способностью, т.е. могут эмульгировать в 2-2,5 раза больше воды, чем жировые основы. Хорошие эмульгирующие свойства имеют смеси холестерина и его эфиров с высшими жирными кислотами.

Фитостерин – продукт щелочного гидролиза древесины хвойных пород. Представляет собой смесь 40 % β -ситостерина, 30 % лигноцеринового спирта $C_{24}H_{49}OH$, 20 % лигноцериновой кислоты $C_{23}H_{47}COOH$, 5 % неорганических веществ и 5 % воды. Образует гидрофильные основы.

β -ситостерин представляет собой белый или слегка желтоватый порошок, жирный на ощупь. Хорошо растворяется в органических растворителях, способен абсорбировать до 1200 % воды с образованием гидрофильных основ.

Неполные сложные эфиры высших жирных кислот с одно- и многоатомными спиртами. В качестве многоатомных спиртов используют: этиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и др. Стабилизируют эмульсии второго рода. Большой эмульгирующей способностью обладают моноглицериды высших жирных кислот: олеат, стеарат. Для основ мазей применяют пропиленгликольмоностеарат, этилен- и диэтиленгликольмоно стеарат (олеат), полиэтиленгликольмоностеарат (олеат), ацетилированные моноглицериды.

Мири (Myri) – полиоксиэтилстеараты, образуют эмульсии прямого типа масло/вода. Включены в фармакопею США.

Моноглицериды дистиллированные (МГД) – моноэфиры глицерина и высших жирных кислот, полученные методом молекулярной дистилляции. МГД предназначены для использования в пищевой (производство маргаринов), пищевконцентратной и косметической промышленности в качестве ПАВ. Являются продуктом переработки саломаса. Вырабатывают 4 марки МГД. Представляют собой твердые таблетки от белого до кремового цвета без запаха. Температура плавления 56-68 °С. Образуют эмульсию второго рода вода/масло.

За рубежом производят аналоги: Димодан (S), Dimodan (PV) фирмы «Food Industries» (Англия); МГД фирмы «Riken Vitamin Oil Co» (Япония); фирмы «Aromatic Nordblakels» (Швеция).

Эмульгатор T-1 (Emulgens T-1) является смесью моно- и диэфиров диглицерина и стеариновой кислоты. Представляет собой твердый продукт.

Температура плавления 50-58 °С. Используется для получения основ мазей и в пищевой промышленности.

Эмульгатор Т-2 (Emulgens Т-2) является смесью моно- и диэфиров триглицерина пальмитиновой и стеариновой кислоты. Представляет собой твердую воскоподобную массу от желтого до коричневого цвета с температурой плавления 46-50 °С. Используется для приготовления мази анальгина и натрия цитрата, мази теофилиновой 10 %, консистентной эмульсионной основы (Основа Е.Н. Кутумовой, 1956), используемой в качестве заменителя свиного жира. Консистентная эмульсионная основа типа вода/масло:

Состав	I	II
Вазелина	60 г	55 г
Эмульгатора Т-2	10 г	15 г
Воды очищенной	30 мл	30 мл

Состав I используют летом. Состав II – зимой. Приготовление основы: сплавляют Т-2 с вазелином и добавляют горячую воду (90-95 °С) с энергичным перемешиванием и охлаждением до получения белой пышной массы. Основа входит в состав мази «Сунорэф».

Пентол (Pentolum) – смесь моно- и диэфиров четырехатомного спирта пентаэритрита и олеиновой кислоты. Представляет собой маслянистую жидкость золотисто-желтого цвета. Смешивается неограниченно с водой, углеводородами, жирами, маслами. Основа типа вода/масло (В.М. Грецкого):

Вазелина	38,0
Воды	60,0
Пентола	2,0

Основа устойчива при хранении, замораживании, нагревании. Используется как основа для мазей с калия йодидом, серной, камфарной, дерматоло-скипидарной.

Жирсахара (жирные эфиры сахарозы) – сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами (стеариновой, пальмитиновой, олеиновой). Получают этерификацией сахара метиловым эфиром соответствующей высшей жирной кислоты в присутствии катализатора – калия карбоната. Представляют собой кристаллические вещества. Обладают различной эмульгирующей способностью, стабилизируют основы типа масло/вода.

Спены (Span) – сложные эфиры спирта сорбитана с высшими жирными кислотами. Получают дегидратацией гексаола сорбита, в результате чего

образуется смесь тетрагидропирановых и тетрагидрофурановых спиртов – сорбитана и сорбида (табл. 16.2).

В зависимости от использованной высшей жирной кислоты и степени этерификации различают несколько видов пен.

Таблица 16.2

Характеристика торговых марок пен

Торговая марка	Химическое название	Консистенция	ГЛБ (+1)	Тип эмульсии
Спен-20	Сорбитанмонолаурат	Жидкий	8,6	Масло/вода
Спен-40	Сорбитанмонопальмитат	Твердый	6,7	Масло/вода
Спен-60	Сорбитанмоностеарат	Твердый	4,7	Вода/масло
Спен-65	Сорбитантристеарат	Твердый	2,1	Вода/масло
Спен-80	Сорбитанмоноолеат	Жидкий	4,3	Вода/масло
Спен-85	Сорбитантриолеат	Жидкий	1,8	Вода/масло

Примечание. Цифра в торговой марке пены обозначает молекулярную массу высшей жирной кислоты.

Пены используются как эмульгаторы для получения эмульсионных основ мазей. Наиболее распространен сорбитанолеат (спен-80). Дает эмульсию типа вода/масло. Эмульсии устойчивы от минус 15 до плюс 50 °С. Эмульгатор растворим в маслах, этиловом спирте, совместим со многими лекарственными веществами. В США известны как арлацеллы, в Англии как крексы.

В мазях используется эмульсионная основа с сорбитанолеатом (основа Грецкого и Благовидовой):

Вазелина	47,5 г
Воды	50 мл
Сорбитанолеата	2,5 г

Технология основы: вазелин смешивают с сорбитанолеатом, добавляют воду при температуре 60-70 °С, эмульгируют. Образуется густая сметанообразная, легко размазывающаяся масса. Основа не оказывает токсического действия на кожу. На основе можно готовить, например, дерматологовую мазь.

Твины (Tween) – эфиры полиоксиэтилированного сорбитана и высших жирных кислот (табл. 16.3). Твины различаются остатками высших жирных кислот и степенью полимеризации этилена оксида. Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях, хорошо смешиваются с углеводородами и жирами, выдерживают стерилизацию. Используются как солюбилизаторы и стабилизаторы в суспензиях, эмульгаторы для получения

эмульсий типа масло/вода.

В лекарственных препаратах твины снижают антимикробное действие лекарственных веществ. Недостатком их в эмульсиях для внутреннего применения является привкус мыла.

Таблица 16.3

Характеристика торговых марок твинов

Торговая марка	Химическое название	n	Консистенция	ГЛБ (±1)
Твин-20	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолаурат	6	Жидкий	16,7
Твин-40	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонопальмитат	6	Жидкий	15,6
Твин-60	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоностеарат	6	Жидкий	14,9
Твин-61	Полиоксиэтилен-(4)-сорбитанмоностеарат	2	Твердый	9,6
Твин-65	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитантристеарат	6	Твердый	10,5
Твин-80	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеат	6	Жидкий	15,0
Твин-81	Полиоксиэтилен-(5)-сорбитанмоноолеат	2	Жидкий	10,0
Твин-85	Полиоксиэтилен-(20)-сорбитанмоноолеат	6	Жидкий	11,0

Наиболее распространен твин-80 (полисорбат-80) – ярко-желтая жидкость, растворима в воде, спирте, маслах. Используется как компонент основ:

Твина-80	7,0
Цетилового спирта	17,0
Вазелина	25,0
Масла вазелинового	20,0
Глицерина	15,0
Воды очищенной	36 мл

16.7. ТЕХНОЛОГИЯ МЛС НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

Производство МЛС сконцентрировано на фармацевтических фабриках или крупных химико-фармацевтических заводах (крупнотоннажное производство). Отличительными особенностями производства мазей в заводских условиях является то, что их готовят в специальных цехах с применением сложного оборудования по технологиям, обеспечивающим их стабильность не менее 2-х лет, в соответствии с разработанной и утвержденной документацией.

Изготовление нестерильных МЛС осуществляется в производственных помещениях, соответствующих D классу чистоты, а стерильные мази – в помещениях С или А класса чистоты.

В фармацевтическом производстве чаще приходится приготавливать комбинированные мази, содержащие компоненты, растворимые и нерастворимые в основе или воде. Все это определяет технологию получения мазей и применяемую аппаратуру. В технологии МЛС очень важными являются следующие факторы: степень дисперсности лекарственных веществ, способ введения лекарственных веществ в основу, время, скорость и порядок смешивания компонентов, температурный режим и другие параметры. Они влияют на консистенцию, реологические свойства, однородность, стабильность при хранении и фармакотерапевтическую эффективность мазей.

Лекарственные вещества находятся в окружении вязкой основы, высвобождение из которой затруднено. С увеличением дисперсности лекарственных веществ возрастает их удельная поверхность, что увеличивает поверхность контакта с кожей и слизистыми оболочками организма и увеличивает биологическую доступность. Поэтому при изготовлении мази требуется достичь максимальной дисперсности лекарственных веществ и равномерного распределения их в основе. Мази готовят на основе, указанной в частных статьях.

Лекарственные вещества вводят в основу в соответствии с их физико-химическими свойствами:

- *жирорастворимые* лекарственные вещества предварительно растворяют в расплаве гидрофобной основы или гидрофобных компонентах сложных основ;
- *водорастворимые* лекарственные вещества растворяют в воде, являющейся составной частью мази, а затем смешивают с основой;
- *нерастворимые* ни в воде, ни в основе лекарственные вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок, растирая с половинным количеством (от массы лекарственных веществ) предварительно расплавленной основы, получая концентрат;
- *летучие* вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40 °С.

16.7.1. Технология гомогенных мазей

Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой. Лекарственное вещество распределено в основе по типу раствора, т. е. находится в молекулярной или мицеллярной степени дисперсности.

Мази-растворы готовят, когда лекарственные вещества растворимы в ос-

нове. В таких случаях надо стремиться растворить вещества в основе, так как при растворении достигается их максимальное диспергирование и лучшая возможность всасывания. Лекарственные вещества растворяют в теплой основе и перемешивают до остывания массы.

При изготовлении *мазей-растворов* надо учитывать, что их нельзя готовить в концентрации, близкой к насыщенной (для избежания выкристаллизации лекарственных веществ).

Экстракционные мази в настоящее время встречаются редко. Их получают путем экстрагирования (извлечения) действующих веществ из растительного или животного лекарственного сырья расплавленной мазевой основой или растительным маслом. Примером является масло белены. Такие мази широко применяются в гомеопатии и в зарубежной практике (мазь сушеницы топяной, мазь зверобойная, мазь эхинации пурпурной и др.).

16.7.2. Технология гетерогенных мазей

Гетерогенные мази характеризуются наличием межфазной поверхности раздела между лекарственным веществом и основой.

Мази суспензионного типа. Содержат твердые лекарственные порошкообразные вещества, измельченные до микроскопических размеров, не растворимые в основе и распределенные в ней по типу суспензии. Мази суспензионного типа готовят в тех случаях, когда в прописи выписаны:

- лекарственные вещества, нерастворимые ни в воде, ни в основе.
- лекарственные вещества (на гидрофобной или дифильной основе), растворимые в воде, но для растворения которых требуется значительное количество (более 3% от массы мази) воды (кислота борная, натрия тетраборат и т. п.).

Лекарственные вещества, растворимые в воде, но обладающие токсическим действием на организм (цинк сульфат, резорцин) в дерматологические мази вводят по типу суспензии.

Степень фармакотерапевтической активности суспензионных мазей зависит от величины частиц лекарственных веществ и типа основы. При введении лекарственных веществ требуется достичь их максимальной дисперсности и удельной поверхности.

Мази эмульсионного типа (кремы). Мази мягкой консистенции, представляющие собой эмульсии типа масло/вода или вода/масло. Для получения стабильных эмульсионных мазей необходимо добавление

эмульгатора. Чаще всего используют эмульгаторы, стабилизирующие эмульсии типа вода/масло.

Комбинированные мази – это многофазные мази, представляющие собой сочетание предыдущих типовых случаев. При приготовлении мазей комбинированного типа руководствуются правилами, предусмотренными для отдельных типов мазей.

Технологический процесс производства мазей на химико-фармацевтических предприятиях включает стадии, указанные на рис. 16.3:

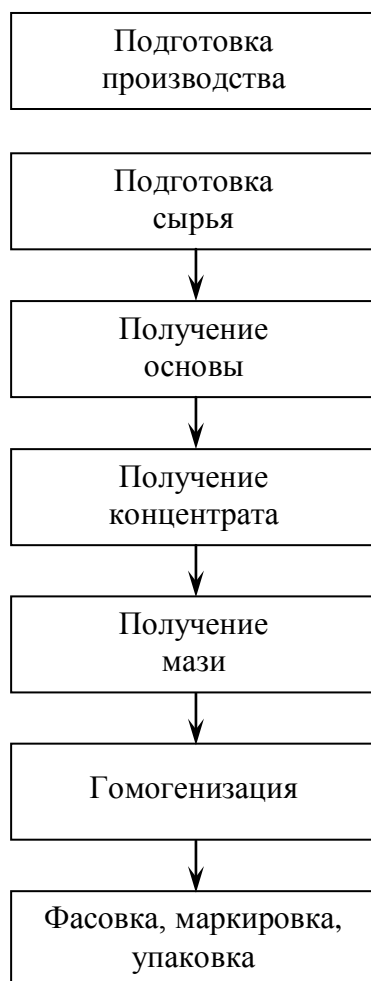


Рис 16.3. Схема технологического процесса получения МЛФ

В зависимости от сложности рецептуры мазей и физико-химических свойств, входящих в их состав компонентов, в технологическую схему производства могут быть включены различные операции. Все стадии и операции строго контролируются в соответствии с технологическим регламентом от начала и до конца производственного цикла.

Подготовка основы включает в себя операции растворения или сплавления ее компонентов с последующим удалением механических примесей мето-

дом фильтрования.

Плавящиеся компоненты основы (вазелин, ланолин, воск, твердые эмульгаторы № 1 и 2, эмульсионные воски, полиэтиленоксид 1500 и др.) расплавляют в электродкотлах или в плавительных котлах с паровыми рубашками (рис. 16.4).

По форме они могут быть цилиндрическими или сферическими, а для слива растопленной массы их делают опрокидывающимися или со сливными кранами, с тэнами или паровой рубашкой. Как правило, такие котлы имеют многолопастную мешалку, фторопластовые скребки, крышка котла подъёмная, сдвигающаяся с люком на эксцентрике, мешалка и скребки быстросъемные. Котлы приспособлены механизмом подъема крышки, выгрузка происходит снизу, частота вращения мешалки от 10 до 200 об/мин.



Рис. 16.4. Плавительный котел (смеситель)

В плавительный котел загружают (через крышку) компоненты для приготовления мазовой основы (в строгом порядке по убыванию температуры плавления). Далее масса нагревается и тщательно перемешивается. Готовая смесь через фильтр, который задерживает все механические включения и другие включения, поступает в основной реактор для дальнейшего приготовления мази. Мазевые котлы включены в группу вспомогательного оборудования для производства.

Расплавленную основу по обогреваемому трубопроводу переводят в реактор для приготовления мази. Для перекачивания расплавленной основы используют различные типы насосов. Наиболее целесообразно использовать шестеренчатые насосы, так как они хорошо работают в вязких средах.

Подготовка, лекарственных веществ включает измельчение, просеивание (если лекарственные вещества входят в мазь по типу суспензии); растворение в воде или компоненте мазовой основы (если это мазь-эмульсия или мазь-раствор).

Введение лекарственных веществ в основу может включать растворение веществ в основе (мазь-раствор) или добавление твердых веществ к основе (мазь-суспензия). В случаях комбинированных мазей могут осуществляться и тот и другой процессы. При производстве суспензионных мазей, простого перемешивания бывает недостаточно для получения необходимой однородности и степени дисперсности лекарственного вещества во всем объеме мазовой основы. Поэтому для таких мазей характерной стадией является приготовление концентрата, когда лекарственное вещество в отдельном реакторе смешивают и гомогенизируют с частью или с отдельным компонентом мазовой основы. При диспергировании твердого вещества в присутствии жидкого компоненты не только уменьшается размер частиц дисперсной фазы, но и наблюдается получение более равномерного и однородного распределения твердого тела в жидкой среде. После получения концентрата его вводят к остальной части основы. Для получения концентрата используют различные мельницы и гомогенизаторы, наиболее часто из которых используют: перфорированные дисковые мельницы, коллоидные, корундовые, кольцевые мельницы и встроенные гомогенизаторы (например, РПА погружного типа).

Для введения лекарственных веществ в основу используются мазовые котлы или реакторы. Они снабжаются мощными мешалками, приспособленными для работы в вязких средах (якорные, турбинные, планетарные и др.).[Видео](#)

Типовой реактор представлен на рис.16.5 и предназначен для смешивания густых компонентов с высокой вязкостью. Он имеет корпус, крышку с вмонтированной в нее загрузочной воронкой, смотровое окно, клапаны, штуцера и патрубки для введения различных компонентов. Внутри корпуса расположена якорная мешалка со скребками, соответствующими профилю корпуса. Мешалки коллоидная и турбинная обеспечивают качественное перемешивание компонентов мази. Загрузка реактора осуществляется через люки, расположенные в крышке, корпус имеет «рубашку» для подвода горячей или холодной воды.

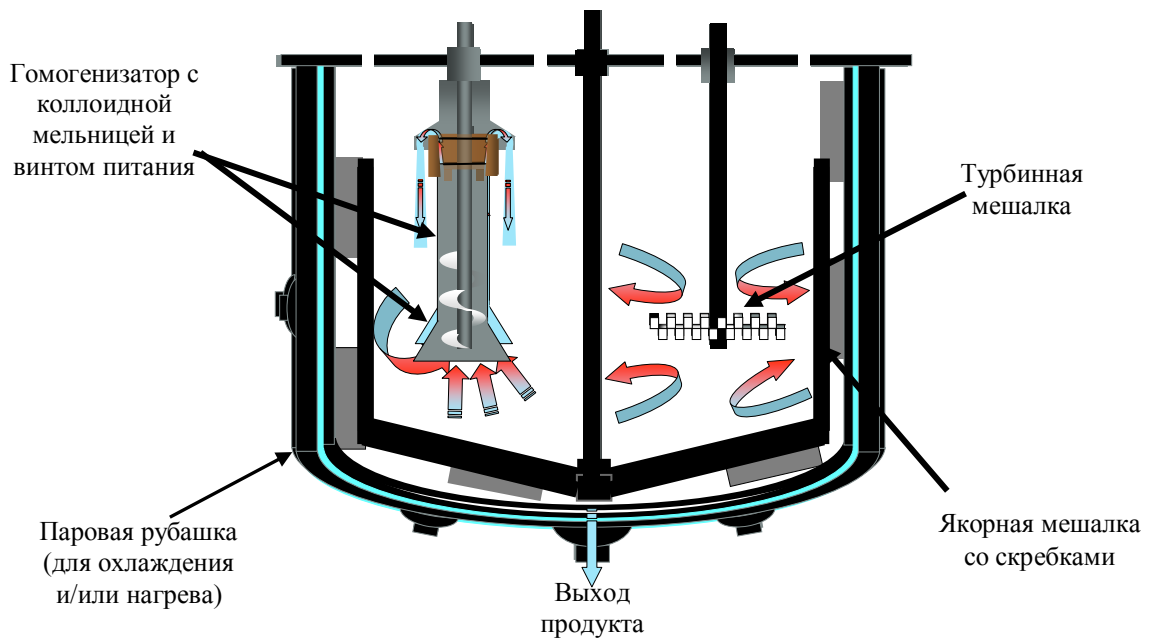


Рис. 16.5. Реактор-смеситель

Смешивание компонентов в реакторе можно производить при различных температурах, в среде инертного газа, с постоянным измерением температуры смеси, содержания в ней влаги, определения массы и других параметров.

Управление всеми операциями выполняется с пульта, на котором установлены записывающие устройства. Такого типа реакторы предназначены для получения мазей сплавов, растворов и эмульсионного типа. **Видео**

Однако с помощью только мешалок нельзя добиться необходимой дисперсности суспензионных мазей. Поэтому мази при их производстве подвергают гомогенизации, для чего используют мазетерки различных типов (дисковая, валковая, жерновая).

Дисковая мазетерка состоит из двух дисков, расположенных горизонтально, один под другим. Вращается нижний диск, верхний неподвижный скреплен с воронкой, в которую подается мазь. В воронке имеется мешалка или скребки, способствующие движению мази. На дисках имеются насечки, более глубокие в центре и сходящие на нет к краям. Мазь поступает в просвет между дисками в центр растирается и одновременно перемещается к краям, с которых снимается скребками в приемник. Степень размола регулируется расстоянием между дисками. Производительность дисковой мазетерки 50-60 кг мази в час.

Валковая мазетерка состоит из двух или трех параллельно и горизон-

тально расположенных вращающихся валов с гладкой поверхностью (рис. 16.6). Они могут быть изготовлены из фарфора, базальта или металла. Для создания оптимальной температуры мази, поступающей на валки, их изготавливают полыми, чтобы при необходимости во внутрь можно было подавать воду. При работе валки вращаются с разной скоростью – 38 об/мин, 16 об/мин и 6,5 об/мин (последний, кроме того, совершает колебательные движения). Дифференциацию скоростей вращения валков обеспечивают специальные шестерни.

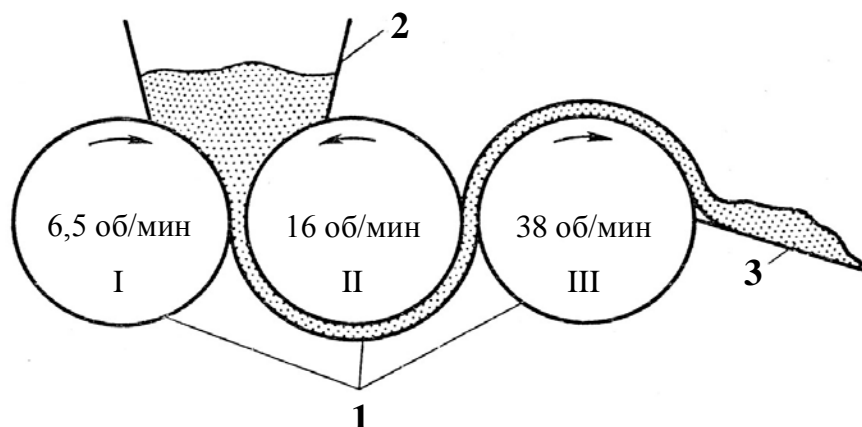


Рис. 16.6. Схема работы трехвальной мазетерки

Мазь помещают в бункер (2), из него она самотеком поступает на валки, зазор между которыми регулируется. С третьего вала мазь поступает по направляющему желобу (3) в приемник фасовочной машины. Различная скорость вращения валков обеспечивает переход мази с одного вала на другой. Измельчающее действие их складывается из трех моментов:

- твердые частицы (комки) раздавливаются или дробятся в щелях между валками (1, 2);
- размалывающее действие далее усиливается перетирающим действием валков (2, 3), вследствие большей их скорости вращения;
- растирающее действие усиливается дополнительными колебательными движениями третьего вала вдоль своей оси и соответствующим зазором между валками.

Валковые мазетерки имеют предохранительное устройство, автоматически останавливающее их работу при попадании посторонних предметов в зазоры между валками. Производительность их – около 50 кг мази в час.

Существенно интенсифицировать процессы, протекающие при изготовлении таких дисперсных систем, как эмульсионные, суспензионные и комбинированные мази, можно путем применения РПА. (Его устройство и принцип работы приведены в главе «Суспензии и эмульсии».)

При изготовлении мазей, содержащих аморфные вещества (сера, окись цинка, крахмал и др.), с помощью РПА возможно исключение стадии предварительного измельчения лекарственных веществ. Производство мазей, содержащих лекарственные вещества с прочной кристаллической решеткой (борная кислота, стрептоцид) предусматривает предварительное тонкое измельчение препаратов перед применением РПА. В любом случае его применение позволяет экономить время, электроэнергию и снижать количество вспомогательных веществ по сравнению с традиционными методами приготовления мазей.

Технологический процесс приготовления мазей может быть периодическим и непрерывным. Периодический процесс может быть многоступенчатым и зависит от числа аппаратов, в которых последовательно проводят отдельные стадии.

16.8. СТАНДАРТИЗАЦИЯ МАЗЕЙ

Внутрицеховой контроль мазей осуществляется на каждой стадии и операции и особенно перед фасовкой препарата с тем, чтобы убедиться в качественном изготовлении продукта. Окончательное заключение по всем показателям качества готовой продукции дает отдел контроля качества (ОКК) предприятия.

МЛС обычно контролируют по таким показателям качества: описание, идентификация, микробиологическая чистота, количественное содержание. Если необходимо, дополнительно контролируют размер частиц, рН, кислотное и перекисное числа, присутствующие примеси, стерильность, герметичность контейнера.

Фармакопеи многих стран требует испытания мазей на микробную чистоту. В это понятие входит количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных средствах.

Мягкие лекарственные средства, предназначенные для применения на кожу с тяжелыми повреждениями, детские и глазные должны быть стерильными или отвечать требованиям статьи «Эффективность антимикробных консервантов», и требованиям статьи «Микробиологическая чистота лекарственных средства».

Отклонения в массе мазей, расфасованных в банки или тубы, проверяют путем взвешивания 10 доз.

Для суспензионных мазей определяется дисперсность частиц с помощью окулярного микромера микроскопа по методике ГФУ. Нормы степени дисперсности твердых частиц являются индивидуальными для каждой мази и должны быть указаны в частных статьях фармакопеи и другой АНД.

Степень дисперсности в эмульсионных мазях также может быть установлена с помощью электронного микроскопа с окуляр-микрометром при условии окраски дисперсной фазы. При этом определяют диаметр 1000 капель, а затем вычисляют в процентах содержание капель разного размера. Метод легко выполним, однако нормы качества для эмульсионных мазей пока ни в одной фармакопее не указаны.

Количественное содержание лекарственных веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах активности (ЕА) в 1 г лекарственного средства. Для консервантов регламентируют и контролируют верхнюю и нижнюю границы содержания. Для остальных вспомогательных веществ, способных негативно влиять на физиологические функции, контролируют и регламентируют верхнюю границу содержания. Если вспомогательное вещество влияет на биодоступность действующего вещества, регламентируют верхнюю и нижнюю границы содержания и проводят количественное определение.

Методика определения герметичности контейнера. Отбирают 10 туб лекарственного средства и тщательно вытирают их внешнюю поверхность фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$ в течение 8 ч. На фильтровальной бумаге не должно быть потеков ни из одной тубы. Если потеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если потеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытаний считают неудовлетворительными. Результаты испытаний считают удовлетворительными, если не наблюдается

потоков из первых 10 туб или наблюдаются потеки только для одной из 30 туб.

Другие испытания МЛС проводятся в соответствии с требованиями действующей ТНД на отдельные наименования мазей.

Так, согласно АНД, иногда в мазях требуется определить рН. Для этих целей навеску мази заливают 50 мл очищенной воды (50-60°C) и встряхивают на вибраторе в течение 30 мин. Полученную вытяжку отфильтровывают и потенциометрически определяют рН.

В мазях иногда необходимо производить определение их структурно-механических свойств (консистенции), степени высвобождения лекарственных веществ из мазей и стабильности их при различных условиях хранения. Обычно эти определения осуществляют при разработке новых или усовершенствовании существующих мазей.

16.8.1. Структурно-механические (реологические) свойства мазей

В свете современных представлений физической и коллоидной химии мази можно рассматривать как структурированные дисперсные системы, состоящие из твердой и жидкой фаз. Твердые частицы мазей могут представлять собой не только частицы лекарственных веществ, распределенных в основе по типу суспензии, но и частицы твердых углеводов вазелина, эмульгаторов и других ПАВ. Они имеют различные размеры, форму и образуют пространственный каркас. Микроструктура последнего зависит от физико-химических свойств жидкой фазы и других компонентов мази, наличия ПАВ, степени гомогенизации мази, температуры, скорости охлаждения (застывания) и других факторов. Но все же для каждой мази при постоянстве ее рецептуры, технологии (особенно времени гомогенизации), режима и срока хранения можно получить идентичную стабильную картину микроструктуры и структурно-механических (реологических) свойств, что может быть использовано для правильной организации технологического процесса, определения оптимальных условий хранения и качества (потребительских свойств) мази.

В соответствии с терминологией акад. П.А. Ребиндера под структурно-механическими свойствами дисперсных систем понимаются вязкость, пластичность, эластичность, упругость, т.е. реологические свойства, связанные с их строением.

Исследования структурно-механических свойств мазей показали, что

большинство их в довольно широком интервале температур ведут себя как упругие тела, которые под влиянием деформирующих сил проявляют вязкие и пластические свойства, т.е. при приложении механической силы, большей чем предельная (предел текучести), мазь начинает непрерывно и необратимо деформироваться (течь). Эту способность мазь приобретает в результате увеличения кинетической энергии частиц ее структурного каркаса вследствие разрыва связей между ними.

Условия, при которых мази, как пластичные тела, могут течь, отличаются от условий текучести жидкостей и не подчиняются закону Ньютона. Внутреннее трение мазей не является их физической константой подобно вязкости нормальных жидкостей, а изменяется в широких пределах с изменением условий, в которых происходит их течение. Вязкость изменяется с изменением деформирующей силы (напряжение сдвига), скорости течения (градиент скорости сдвига) и других переменных факторов.

При построении графиков зависимости скорости сдвига тела ($D\dot{\gamma}$) от напряжения сдвига (τ) можно получить кривые его течения. По этим признакам все тела можно классифицировать на четыре разновидности (рис. 16.7). В случае, когда скорость течения тела при обычной температуре прямо пропорциональна приложенному напряжению сдвига и кривая течения проходит через начало координат (рис. 16.7, *кривая а*), эти тела относятся к классу ньютоновских жидкостей (вода, минеральные и растительные масла, спирты, низкомолекулярные полиэтиленоксиды, твины и другие низкомолекулярные жидкости). Текучесть растворов полимеров, слабоконцентрированных коллоидных систем, гелей, мыл и других веществ характеризуется *кривой б* на рис. 16.7. Течение пластичных тел начинается лишь после того, как создаваемое напряжение превысит минимальное значение предела текучести (τ_0), которое у пластичных тел нарастает пропорционально напряжению сдвига (рис. 16.7, *кривая в*). Если же по мере роста напряжения сдвига скорость течения тела нарастает аномально (рис. 16.7, *кривая г*), то такие тела относятся к квазипластичным. Многочисленные исследования свидетельствуют, что мази, пасты, высококонцентрированные эмульсии, вазелин, ланолин, петролят, их сплавы с ПАВ и т.п. относятся к пластичным или квазипластичным телам.

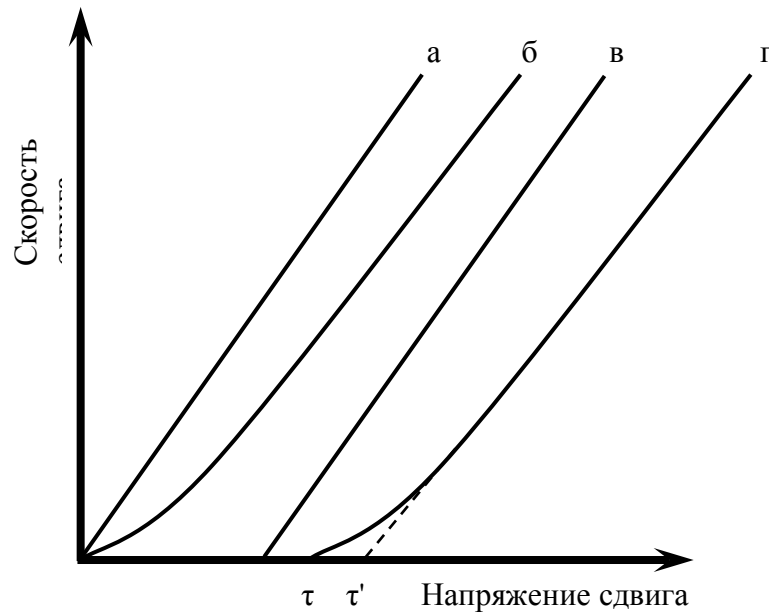


Рис. 16.7. Зависимость скорости сдвига ($D\gamma$) от напряжения сдвига (τ) для различных реологических тел

Течение пластичного тела можно охарактеризовать таким уравнением:

$$\frac{\tau}{\gamma} = \frac{\varepsilon}{\beta} + \frac{\tau'}{\gamma} \quad (16.2)$$

где τ – напряжение, необходимое для поддержания постоянной деформации (ε) в течение заданного времени (t);

τ' – предел упругости, или текучесть;

γ – градиент скорости сдвига;

β – величина, обратная периоду релаксации при вязкости η (Релаксация – способность восстанавливать разрушенную структуру во времени).

Пластическую вязкость мази можно определить таким образом:

$$\eta = \tau - \frac{\tau'}{D_r} \quad (16.3)$$

где τ' – динамический предел напряжения сдвига, представляющий по физическому смыслу силу, необходимую для преодоления статического сопротивления, после чего тело приобретает постоянную вязкость и начинает течь. Зависимость скорости деформации ($D\gamma$) от приложенного напряжения (τ) является наиболее важной реологической характеристикой свойства мази и может быть измерена с помощью различных приборов (вискозиметров, пластометров и т.п.).

Реологические характеристики кремов, мазей, паст, линиментов, эмульсий зависят от природы и количественных соотношений всех

компонентов системы, степени ее механической обработки, температуры и других факторов. Такая характеристика мазей, как зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига мазей, учитывается при расчетах и эксплуатации оборудования для приготовления и фасовки мазей. Результаты многочисленных исследований показывают, что при учете реологических свойств перерабатываемого сырья можно значительно повысить эффективность технологических процессов.

На реологические свойства мазей в значительной степени влияет температура. При повышении температуры, как правило, прочностные и вязкостные свойства мазей резко снижаются, а при низких температурах – повышаются, что может отражаться на процессах гомогенизации и фасовки мазей, а также на определении оптимальных условий их хранения и транспортировки.

Структурно-механические характеристики мазей в значительной мере зависят от степени их механической обработки (гомогенизации), что важно учитывать для правильной организации технологических процессов и экономичности их проведения. Иногда вязкостные характеристики мазей, подвергнутых недостаточно интенсивной первоначальной обработке, могут в несколько раз превышать значения вязкости тех же мазей, структура которых интенсивно разрушена. Кроме того, под влиянием механических воздействий возможны процессы деструкции ВМС. В процессе получения мази эти соединения могут подвергаться одновременно механическому, тепловому, световому и другим воздействиям. Образующиеся радикалы при этом могут вступать в различные реакции, образуя новые вещества различного строения и размеров. В результате могут произойти изменения свойств ВМС, что отразится и на общих реологических свойствах мазевой системы (деполимеризация ПЭО, уменьшение или повышение вязкости и т.п.).

Весьма заметно влияет на структурно-механические свойства системы изменение ее рецептуры. Введение в состав мази лекарственных веществ, ПАВ и ВМС различной природы, воды и других компонентов приводит к изменению (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения) реологических показателей.

Следует отметить, что сложность оценки качества мазей путем определения их реологических показателей заключается в том, что эти дисперсные системы обладают тиксотропностью, т.е. свойством изменять свою

структуру под механическим воздействием и стремлением восстановить прежнюю структуру после прекращения этого воздействия. При этом кривая течения систем в координатах: скорость сдвига – напряжение сдвига дает «гистерезисную петлю». Ширина петель гистерезиса может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсных системах. На эти процессы существенное влияние могут оказывать: температура, рецептура системы, степень разрушения структуры под влиянием механической обработки и другие факторы.

Удобство и легкость нанесения лекарственного средства на кожные покровы оценивается по тем усилиям, которые прилагаются для распределения на поверхности кожи определенного количества препарата. Этот процесс аналогичен процессу, происходящему во время сдвига испытуемого образца в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое на намазывание, есть не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость образца сдвиговым деформациям при определенной скорости.

Процесс изучения намазываемости изучают на ротационных вискозиметрах при температуре 34 °С в интервале скоростей 145,8 – 243,0 с⁻¹, при которых моделируется процесс намазывания мази на кожный покров. Показания измерительного прибора вискозиметра регистрируют через 2-3 с после начала и через 15 с работы прибора.

По полученным данным строят реограмму течения исследуемых образцов в координатах: *скорость сдвига – напряжение сдвига*. Полученную реограмму наносят на графическое изображение реологического оптимума намазываемости (рис. 16.8) для гидрофильных систем. Район реологического оптимума намазываемости гидрофильных мазей (площадь АБВГДЕКЛМ) характеризуется диапазоном реологических параметров – скорость сдвига 125-275 с⁻¹, напряжение сдвига 87-250 Па.

Район реологического оптимума определен в результате корреляции данных инструментального анализа реологических характеристик большого количества модельных систем и данных органолептической оценки намазываемости этих моделей.

Намазываемость исследуемого образца признается удовлетворительной в том случае, если полученная реограмма течения полностью укладывается в площадь, ограниченную районом реологического оптимума.

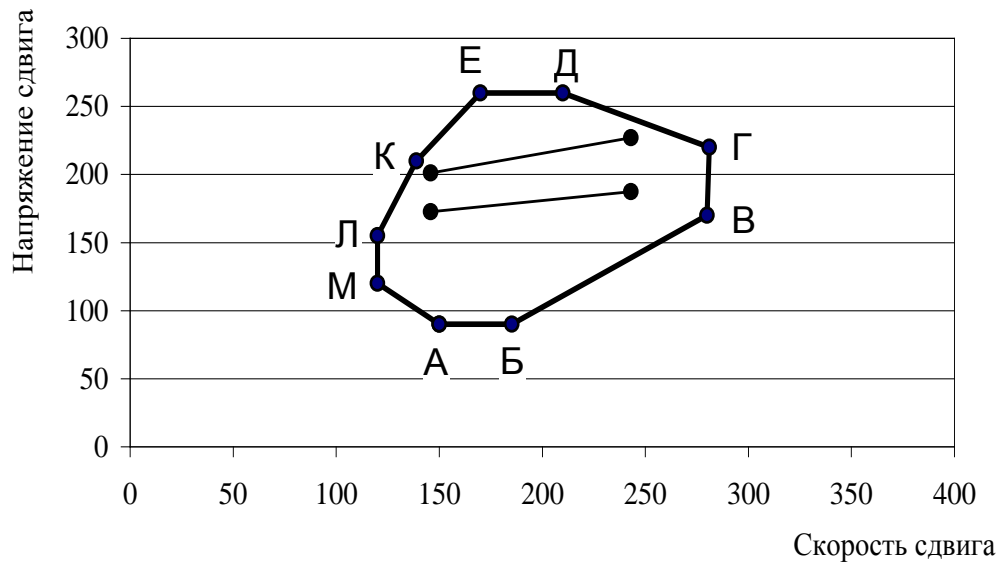


Рис. 16.8. Реологическая характеристика намазываемости

Для полной и объективной оценки характеристик консистентных свойств гидрофильных мазей необходима не только оценка намазываемости, но и полная реограмма течение (рис. 16.9), записанная при температуре 20 °С в интервале скоростей 1,5-13120 с^{-1} . Реограмма течения также должна полностью проходить через район реологического оптимума консистенции гидрофильных мазей, который представляет собой площадь, ограниченную кривыми АА, ВВ.

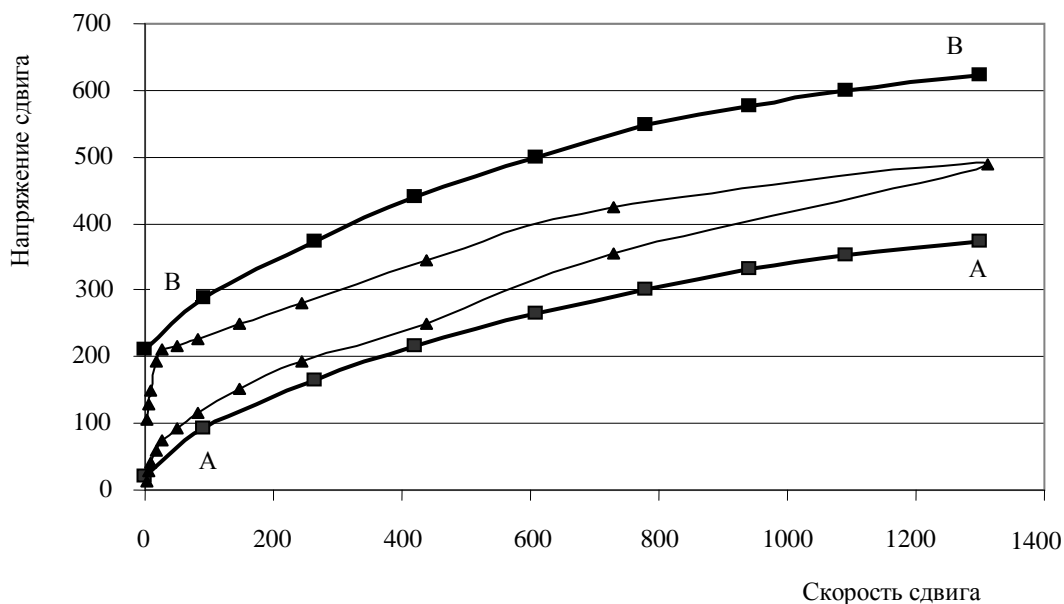


Рис. 16.9. Оценка консистентных свойств

Таким образом, всестороннее изучение реологических характеристик мазей представляет как теоретический интерес, так и практический, поскольку они могут служить эффективным и объективным контролем их качества на этапе создания, производства, хранения и применения.

16.9. ФАСОВКА И УПАКОВКА МЛС. ХРАНЕНИЕ

Упаковку МЛС производят в емкости из различных материалов. Мази, содержащие водную фазу или летучие компоненты, упаковывают в емкости, предотвращающие их испарение. Для упаковки мазей часто используются банки стеклянные, фарфоровые, из полимерных материалов емкостью 10, 20, 30, 50 и 100 мл, которые закрываются завинчивающимися крышками, а также алюминиевые и полимерные тубы.

Для фасовки мазей ангро используют бочки (50-100 кг), жестяные или стеклянные банки (5-10-20 кг).

Мази фасуют с помощью шнековых и поршневых дозирующих машин.

Наиболее удобной и современной упаковкой для мазей являются тубы, изготовленные из металла или полимерных материалов. Туба является наиболее гигиеничной и удобной упаковкой – на нее можно наносить деления, допускающие дозирование мази, к ней могут прилагаться насадки (апликаторы) из пластмассы, позволяющие вводить мазь в полости и т.д. Для металлических туб используют алюминий марок А6 и А7. Внутренняя поверхность их покрывается лаком (ФЛ-559), а наружная – эмалевой краской, на которую затем наносится маркировка.

В качестве полимерных материалов для изготовления туб используют полиэтилен низкой и высокой плотности, полипропилен, поливинилхлорид.

С целью герметизации отверстие тубы закрывают сплошной тонкой алюминиевой пленкой, сверху навинчивается конический бушон. Внутри бушона имеется острый шип, которым прокалывают отверстие тубы при использовании.

Для наполнения туб используют тубонаполнительные машины линейного и карусельного типа.

Последовательность работы тубонаполнительных машин. На роторном столе смонтированы попарно тубодержатели. Пустые тубы с лотка при помощи подающего устройства устанавливаются на разжатых тубодержателях. Здесь же производится продувка туб и их вакуумирование с целью удаления пыли, остатков упаковочного материала и др. После перемещения роторного стола на определенно заданный угол происходит операция подтяжки колпачков для туб и их рихтовка (вдавливание туб в тубодержатели до отказа). Затем с помощью

фотоэлектрического устройства производится ориентация тубы по этикетке. Это же устройство играет и контрольно-блокирующую функцию, отключая подачу мази в случае отсутствия тубы в тубодержателе. В следующей позиции роторного стола происходит наполнение тубы мазью, которая из бункера подается по шлангам через наполнительные сопла. Сопло входит в тубу перед началом наполнения и поднимается по мере ее наполнения. По окончании происходит обратное отсасывание мази, благодаря чему она не вытекает из сопла в промежутках между стадиями наполнения. Далее происходит герметизация тубы. Края ее сплющиваются и туба фальцуется один раз на 180° . Затем производится окончательная фальцовка, сжатие фальца, нанесение на него рифления, цифр, обозначающих дату выпуска, серию и др. После этого тубы подаются на транспортер или к спусковому желобу.



Рис. 16.10. Общий вид тубонаполнительной машины

Тубонаполнительные машины могут иметь устройства, позволяющие наполнять тубы мазями в среде инертного газа (антибиотики, легкоокисляющиеся вещества). Машины часто комплектуются в линии с машинами, подающими пустые тубы, упаковочными машинами в бумажные пеналы, складывающими их в картонные коробки, обандероливающими и упаковывающими их в полиэтиленовую пленку. Эти машины одновременно наносят маркировку, сопроводительные надписи и др. **Видео**

Мази, независимо от вида упаковки, должны храниться в прохладном, защищенном от света месте. Мази, содержащие дубильные вещества, йод, ртуть не должны соприкасаться с металлическими предметами.

Эмульсионные мази и мази на эмульсионных основах должны храниться в заполненных доверху емкостях (во избежание испарения водной фазы) и при

температуре не ниже нуля и не выше 30-40°C.

Мази на жировых основах хранят при более низких температурах во избежание их прогоркания. В таких же условиях следует хранить мази, содержащие термолабильные вещества и мази-суспензии.

16.10. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА МАЗЕЙ

Основой развития производства мазей на современном уровне является усовершенствование методов технологии, внедрение новой техники, приборов и аппаратов в фармацевтическую промышленность.

Количество наименований мазей постоянно увеличивается. Дальнейшее развитие получают мази, содержащие стероидные гормоны, антибиотики, растительные экстракты. Разрабатываются новые составы и технологии мазей для лечения и профилактики вирусных инфекций, опухолей, заболеваний сердечно-сосудистой системы, ЦНС и др.

Проводится направленный поиск новых вспомогательных веществ с заданными свойствами, обеспечивающими максимальный терапевтический эффект мазям. Изучаются в первую очередь высокомолекулярные соединения, а также мономерные синтетические вещества. Целенаправленный подбор соотношений вспомогательных веществ позволяет создавать мази, линименты, пасты, которые выдерживают температурные колебания от (-50)°C до +40°C и не расслаиваются.

Развитие научного направления в фармации – биофармации – позволяет дать «новую жизнь» уже известным и традиционно используемым препаратам. Экспериментальные данные подтверждают факты прямой зависимости фармакокинетической активности мазей от степени дисперсности лекарственных веществ, количества и природы основы, наличия в ней ПАВ, пенетратов. Одним из перспективных направлений является создание трансдермальных систем, содержащих мази.

В качестве нового направления в создании мазей можно отметить исследования с целью разработки сухих мазей и мазевых основ, а также средств, селективно удерживающих или разрушающих аллергены, являющиеся частой причиной профессиональных заболеваний.

С помощью мазей можно проводить вакцинацию организма (так называемые «диагностические» мази). Во Франции запатентован состав противооспенной вакцины, представляющий собой дисперсию лиофилизированного вируса в силиконовом масле высокой вязкости. Известен перкутанный способ диагностики туберкулеза мазью туберкулина, которую втирают в подключичную область; при положительном результате на поверхности кожи можно различить три степени реакции.

В форме мазей препараты могут быть более эффективными и являться конкурентами многих других способов введения лекарств. Так, тетурам, введенный в организм в форме ректальной мази в 2 раза быстрее поступает в кровь, чем при пероральном введении его в виде порошка. 1% фетанол-пилокарпиновая мазь более эффективна, чем 3 % и 5 % растворы, применяемые для повышения внутриглазного давления.

Однако многие вопросы взаимодействия мазей, как физико-химических систем и макроорганизма, как биологической системы, остаются не решенными. Созданию новых основ для мазей, совершенствованию технологии их изготовления, разработке современных способов оценки качества должны предшествовать глубокие научные исследования фармацевтических факторов, которые в конечном итоге и определяют их терапевтическую активность. Перспективным направлением является разработка и производство мазевых повязок которые применяются для лечения гнойных ран, хирургических инфекций, аутодермопластики и др. Мази, приготовленные на различных основах, наносят на хлопчатобумажную или вискозную ткань. Такая повязка с мазью способствует удалению экссудата, быстрому заживлению ран, она гигиенична.

Необходима организация и расширение производства в Украине полидиэтил- и полидиметилсилоксановых жидкостей, кремнийорганических соединений, эфиров фталевой кислоты и высших жирных спиртов, а также их оксиэтилированных производных с целью использования их в качестве гидрофобных основ для мазей.

Вышеуказанные направления развития МЛС не исчерпывают себя, так как мази являются сложными системами, на качество которых влияют многочисленные факторы, зачастую определяющие их терапевтическую эффективность.

ГЛАВА 17. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО И ВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Лекарственные средства для ректального применения (ректальные лекарственные средства) предназначены для введения в прямую кишку с целью получения системного или местного действия. Они могут также использоваться с диагностической целью. Лекарственные средства для ректального применения классифицируют на:

- ректальные суппозитории;
- ректальные капсулы;
- ректальные растворы, эмульсии и суспензии;
- порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий;
- мягкие лекарственные средства для ректального применения;
- ректальные пены;
- ректальные тампоны.



Лекарственные средства для вагинального применения (вагинальные лекарственные средства) могут быть жидкими, мягкими или твердыми, которые предназначены для применения во влагалище с целью обеспечения местного действия. Они содержат одну или более действующих веществ в соответствующей основе. Лекарственные средства для вагинального применения классифицированы в ГФУ как:

- pessaries;
- vaginal tablets;
- vaginal capsules;

- вагинальные растворы, эмульсии и суспензии;
- таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий;
- мягкие лекарственные средства для вагинального применения;
- вагинальные пены;
- вагинальные медицинские тампоны.

Наиболее популярной лекарственной формой, применяемой в проктологии и гинекологии, считают суппозитории. Суппозитории (*Suppositoria*) в переводе с латинского языка означают «подставлять, подкладывать».

Эта лекарственная форма известна человечеству не одно тысячелетие. Впервые о ректальных суппозиториях упоминалось в древнейших папирусах, относящихся к 2600 г. до н.э. Из дошедших до нас письменных памятников нам известно, что обитатели Месопотамии и Египта лечили суппозиториями, состоящими из растительных и животных жиров, меда, ладана, соков растений, смол и др. Эти вещества использовались как основы приблизительно до XVIII века, затем до конца второго десятилетия XX столетия в качестве суппозиторной основы использовалось исключительно масло какао. В настоящее время внедрено большое количество суппозиторных основ, заменивших предыдущую, и обладающих неоспоримыми преимуществами перед маслом какао.

17.1. ХАРАКТЕРИСТИКА И ОБЩИЕ СВОЙСТВА

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела, дозированные лекарственные формы. Государственная фармакопея Украины дает им следующее определение: суппозитории – твердые однократные лекарственные средства, форма, объем и консистенция которых должны соответствовать применению. Они могут содержать одно или больше действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей основе, которая может растворяться или диспергироваться в воде, или плавиться при температуре тела.

В состав суппозитория, если необходимо, могут входить вспомогательные вещества, такие как разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные и смазывающие вещества, антимикробные консерванты, а также красители, разрешенные к медицинскому применению.

Термин «суппозитории» подразумевает группу лекарственных форм, предназначенных для введения в полости тела. Различают суппозитории *рек-*

тальные (свечи), вагинальные и палочки.

Ректальные суппозитории (*Suppositoria rectalia*) предназначены для введения в прямую кишку. Они могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом, торпеды или сигары с максимальным диаметром 1,5 см. Масса одного суппозитория должна находиться в пределах от 1,1 до 4 г. Длина свечей может находиться в пределах 2,5 – 4 см при ширине в основании не более 1,5 см. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г (рис. 17.1 а).

Вагинальные суппозитории (*Suppositoria vaginalia*) используют для введения во влагалище. Суппозитории, применяемые в гинекологии, принято называть pessarii – твердые однодозовые лекарственные средства. Они могут быть разной формы: сферическими (*шарики* – *globuli*), яйцевидными (*овули* – *ovula*) или иметь форму «языка» – плоского тела с закругленным концом (*пессарии* – *pessaria*), по объему и консистенции должны отвечать вагинальному применению. Они могут содержать одно или несколько действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей основе. Масса одного вагинального суппозитория колеблется в пределах от 1,5 до 6 г. (рис. 17.1 б).

Палочки (*Bacilli*) предназначены для введения в мочеиспускательный канал, канал шейки матки, свищевые и раневые ходы, слуховой проход. Они имеют форму цилиндров с заостренным концом толщиной 2-5 мм и длиной до 10 см (рис. 17.1 в).

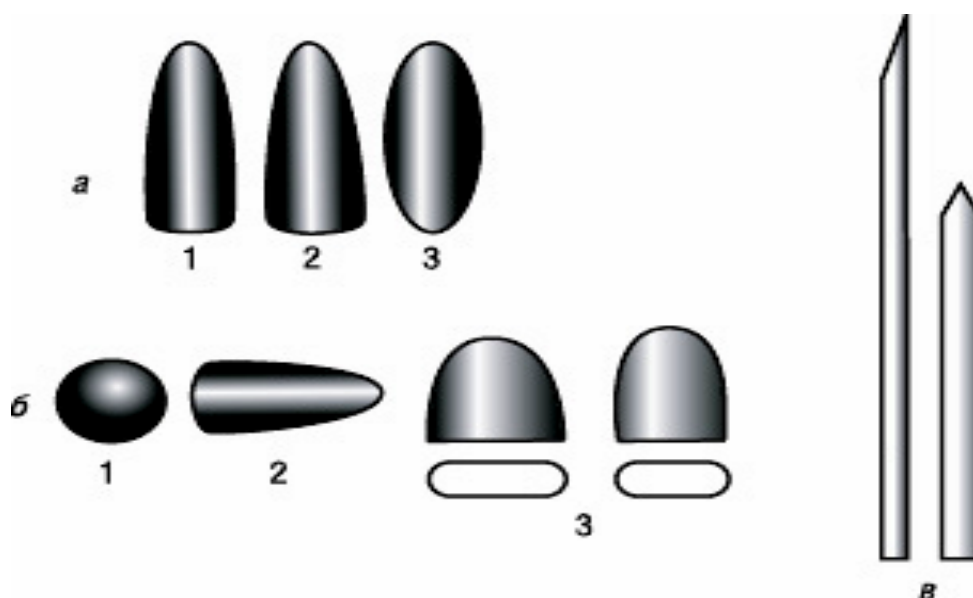


Рис. 17.1. Разновидности форм суппозитория:

а – ректальные: 1 – цилиндр с заостренным концом; 2 – форма конуса; 3 – форма торпеды;
б – вагинальные: 1 – шарики; 2 – овули; 3 – пессарии; в – палочки.

Общим свойством суппозиториев является их способность при комнатной температуре находиться в состоянии твердых тел, а при температуре тела превращаться в жидкость. Это свойство имеет важное значение при медицинском применении данных лекарственных форм. Твердость суппозиториев дает возможность преодолеть рефлекторное сопротивление мышц и тканей, а жидкая консистенция в полостях тела – равномерно распределить по слизистой лекарственные вещества, которые могут оказывать на организм как *местное* (локальное) действие, так и *резорбтивное* (системное).

В последние годы в Украине увеличился промышленный выпуск этих лекарственных форм, что обусловлено значительными преимуществами их по сравнению с другими.

Суппозитории можно применять в случаях скорой неотложной помощи, так как их фармакологический эффект проявляется значительно быстрее, чем у пероральных лекарственных форм. Это связано с быстрой всасываемостью лекарства в толстом кишечнике и попаданием их в кровь, минуя печень через средние и нижние геморроидальные вены. По времени воздействия суппозитории приближаются к инъекционным препаратам, но их введение не нарушает целостность кожного покрова. Кроме того, ректальное применение лекарств очень часто дает возможность снизить одноразовую дозу за счет пролонгированного высвобождения их из суппозиториев. Многие лекарства при пероральном введении инактивируются ферментами пищеварительных соков, могут травмировать желудочно-кишечный тракт и печень – этих недостатков лишены ректальные лекарственные формы.

Различают суппозитории *общего* и *локального* действия. Суппозитории общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих ингредиентов в кровь. Эта самая большая и все увеличивающаяся группа суппозиториев. Суппозитории местного (точнее, преимущественно местного) действия применяют главным образом в следующих случаях: для облегчения дефекации, с целью местного воздействия препарата на тот или иной воспалительный процесс в прямой кишке и для снятия болей.

Для опорожнения кишечника используют два вида суппозиториев: вызывающие местное раздражение слизистой оболочки прямой кишки (мыльно-глицериновые суппозитории, полые суппозитории с глицерином, суппозитории с хинина гидрохлоридом, суппозитории с бисакодилем и другими веществами) и так называемые *шипучие суппозитории*, которые в присутствии влаги выде-

ляют углекислый газ, рефлекторно вызывающий резкое усиление двигательной активности кишечника. Такие суппозитории содержат смеси высушенных кислот, кислых солей и обычно карбонатов щелочных и щелочноземельных металлов. К этой группе суппозиториев относят суппозитории, состоящие из быстро набухающих волокнистых материалов.

В последние годы среди различных способов регулирования стула и лечения запоров большое внимание уделяют ректальным суппозиториям в связи с тем, что применение обычных лекарственных слабительных средств (особенно солевых) и клизм во многих случаях затруднительно или даже нежелательно. Противопоказаниями являются инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг, печеночная и почечная колики, сопровождающиеся запором, и другие заболевания, а также явления раздражения кишечника и ослабление его мышечного аппарата.

Для воздействия на локально протекающий процесс в прямой кишке (проктиты, язвенные колиты и т. д.) используют суппозитории, содержащие различные стероидные гормоны, антибиотики (в этом случае имеет место всасывание препаратов; однако цель их назначения – подавление местной воспалительной реакции).

В виде суппозиториев назначают лекарственные вещества с разнообразными фармакологическими и физико-химическими свойствами, но чаще других – спазмолитики, сердечные гликозиды, мочегонные, антипиретики, анальгетики, алкалоиды, барбитураты, антибиотики, гормоны, витамины. Особенно быстро растет число детских суппозиториев.

17.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

С физико-химической точки зрения суппозитории рассматривают как дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды, представленной основой, и дисперсной фазы, в роли которой выступают лекарственные вещества. В зависимости от свойств лекарственных веществ суппозитории могут создавать различные дисперсионные системы. Гомогенные системы образуются в тех случаях, когда лекарственное вещество растворяется в основе или сплавляется с ней. Гетерогенные системы образуются в случаях, когда лекарственные вещества вводятся в основу по типу эмульсии или суспензии.

В структуре суппозиториев различают основные (лекарственные веществ-

ва) и вспомогательные (носители или основа) компоненты.

К суппозиторным основам предъявляется ряд требований:

- они должны сохранять достаточную твердость при комнатной температуре;
- температура плавления или растворения должна быть близкой к температуре человеческого тела;
- не должны раздражать слизистую прямой кишки или вызывать другие нежелательные действия, т.е. должны быть физиологически индифферентными;
- не должны препятствовать высвобождению и терапевтическому действию лекарственного вещества;
- не должны взаимодействовать с лекарственными веществами, вводимыми в суппозиторную массу.

С указанными общими требованиями тесно связаны и технологические требования к основам. К ним относятся:

- химическая и физическая стабильность основы в процессе изготовления и хранения суппозиторий;
- способность легко формироваться и сохранять необходимую твердость при введении;
- способность эмульгировать необходимое количество растворов;
- иметь определенную пластичность, вязкость, время деформации, т.е. определенные структурно-механические свойства.

Этим требованиям удовлетворяют применяемые в фармацевтической промышленности различных стран липофильные, гидрофильные основы и их смеси.

Липофильные основы. В качестве суппозиторных основ фармакопей многих стран мира рекомендуют использовать масло какао, сплавы его с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином.

Масло какао в настоящее время в фармакопеях ряда стран остается официальной фармакопейной основой. Оно состоит из смеси триглицеридов: тристеарина, трипальметина, триолеина, трилаурина, триарахина. Состав масла какао объясняет полиморфные модификации этой основы с различными физическими свойствами. Плавление данной основы выше 36 °С и последующее ох-

лаждение в различных условиях, а также хранение при температуре выше 10 °С, приводит к переходу масла какао в модификацию с низкой точкой плавления (23-24 °С) и низкой температурой застывания (17-18 °С), что вызывает трудности при формировании суппозиторий. Также, масло какао плохо эмульгирует водные растворы, склонно к прогорканию из-за большого содержания олеиновой кислоты (около 30%) и может содержать жизнеспособные микроорганизмы.

Для улучшения структурно-механических свойств и способности к высвобождению лекарственных веществ к этой основе прибавляют различные вспомогательные вещества: лецитин, белый воск, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, аэросил, пальмовое масло. Приблизительно такими же свойствами, как и масло какао обладают масла лавра черешкового и кориандра.

Гидрогенизированные жиры позволяют создавать суппозиторные основы, лишенные недостатков масла какао. Еще в 1934 году А.Г. Босин разработал суппозиторную основу бутирол – сплав гидрогенизированных жиров с парафином. Как заменитель масла какао в настоящее время широко используются сплавы гидрогенизированных жиров с жироподобными веществами, эмульгаторами или углеводородными продуктами.

В промышленном производстве суппозиторий используется основа, в состав которой входит 30% масла какао, 49-60% гидрированного подсолнечного масла и 10-21% парафина; ланолевая основа, состоящая из 60-80% ланоля (смесь сложных эфиров фталиевой кислоты и высокомолекулярных спиртов), 10-20% кулинарного жира и 10-20% парафина.

Определенный интерес для промышленного выпуска суппозиторий представляют твердый кондитерский жир на пальмоядровой основе и на основе пластифицированного саломаса. Эти жиры имеют мелкозернистую кристаллическую структуру, которая плавится в узком температурном интервале без заметных фазовых превращений, что выгодно отличает их от масла какао и ряда других суппозиторных основ.

Для повышения температуры плавления сплавов используются воск, парафин, озокерит и спермацет. Ланолин, лецитин, холестерин вводят для лучшего эмульгирования жидкостей.

Жирные и жироподобные основы в зависимости от состава имеют разную вязкость и пластичность, и от этого зависит выбор метода изготовления суппозиторных форм.

Из известных зарубежных липофильных основ особый интерес представляют основы, представленные торговыми марками витепсол, эстаринум, лазупол. Эти липофильные основы хорошо эмульгируют водные растворы лекарственных веществ, быстро затвердевают, имеют температуру плавления, близкую к температуре тела.

Витепсол (или имхаузен) (Германия) представляет собой смесь триглицеридов лауриновой и стеариновой кислот, содержащая добавки эмульгатора моноглицеринового эфира лауриновой кислоты. Температура плавления 33,5-35,5°C. Время полной деформации основ в пределах 15 минут. Выпускается витепсол различных групп Н, V, S, E, различающихся интервалом физико-химических свойств, в основном связанных с температурой плавления (растворения) и застывания основы.

Эстаринум выпускается в виде нескольких модификаций, различающихся физико-химическими характеристиками. В химическом отношении основа представляют собой смеси моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот.

Лазупол состоит из эфиров фталиевой кислоты с высшими спиртами (например, цетиловым и/или стеариловым спиртами). Выпускается нескольких модификаций лазупола, различающихся температурой плавления (34-37°C), застывания и способностью к эмульгированию водных растворов.

Французскими производителями на международном рынке представлены основы под торговой маркой *суппоциры*, подобные основам с торговыми марками витепсол, лазупол и эстаринум.

Для гидрофобных основ характерны фармакологическая индифферентность, способность смешиваться со многими лекарственными веществами и легко высвободить их. Но они недостаточно стойки, прогоркают (гидрогенизированные жиры более стойкие), а продукты окисления жиров могут взаимодействовать с лекарственными веществами, раздражать слизистые оболочки.

Гидрофильные основы. Современные гидрофильные основы представлены, в основном, *полиэтиленгликолями* – конденсированными полимерами этиленоксида и воды. Отечественной промышленностью выпускаются полиэтиленгликоли, различающиеся молекулярной массой – ПЭГ-400, 1500, 2000, 4000, 6000. За рубежом полиэтиленгликолевые основы известны под названием «карбовакс» (США), «скурол» (Франция), «постонал», «суппофарм» (Германия). Эта группа основ способна растворяться в секретах слизистых оболочек,

полностью высвободить лекарственные вещества, не раздражая слизистую, имеют большой срок годности, высокую физиологическую индифферентность, сравнительно дешевы.

Желатин-глицериновые и мыльно-глицериновые основы значительно реже используются в производстве суппозиторий, хотя и включены в фармакопей ряда стран. Они представляют интерес в экстерпальной рецептуре в связи с коротким сроком годности.

Для обеспечения оптимальных структурно-механических характеристик суппозиторных основ к ним прибавляют стеараты алюминия, магния и другие соли жирных кислот, а также твины, эмульгаторы Т-2, №1, бентонит, глюкозу, крахмал, аэросил.

ПЭО-основы хорошо растворяют многие лекарственные вещества, а также сами растворяются в воде, обеспечивая хороший контакт введенных в состав субстанций со слизистыми оболочками, что значительно повышает их всасываемость. Они легко высвобождают лекарственные вещества в отличие от гидрофобных основ, снижают устойчивость микрофлоры к антисептикам. Такие основы могут храниться длительное время, не прогоркая.

Однако эти основы имеют и негативные свойства: их нельзя сочетать со многими веществами, которые имеют гидроксильные и карбоксильные группы. Кроме того, они обезвоживают слизистые оболочки, вызывая дискомфорт.

17.3. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ В ПРОМЫШЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Технология ректальных и вагинальных суппозиторий аналогична. Суппозитории в промышленном производстве изготавливают способами **выливания расплавленной массы** в формы и **прессования** на специальном оборудовании.

Метод выливания. Наиболее часто применяемый способ – это выливание расплавленной суппозиторной массы в формы. Промышленное производство суппозиторий этим способом проводится по технологической схеме, изображенной на рис. 17.2.

Процесс изготовления суппозиторий начинается с подготовки производства. Рекомендуемый класс чистоты помещений для данного производства – не ниже D. Подготовка оборудования – реакторов, емкостей, сборников, насосов,

трубопроводов и др. осуществляется путем тщательной обработки их паром, горячей водой с моющими средствами, ополаскивания и сушки. Проводят санитарную обработку помещений, подготовку воздуха и подготовку рабочего персонала.

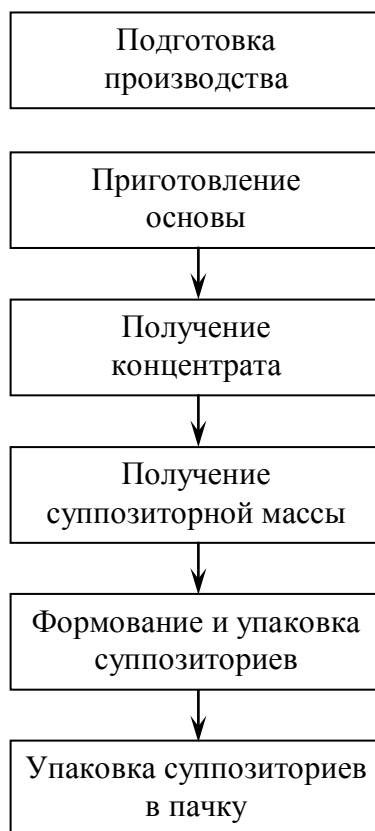


Рис. 17.2. Технологическая схема получения суппозитория

Приготовление основы. В реакторе из нержавеющей стали с паровой рубашкой и мешалкой сплавляют отweighенные компоненты основы при температуре 60-70 °С и перемешивании в течение 40-60 минут до полного расплавления веществ. В готовой основе определяют температуру плавления и время полной деформации. Если температура плавления основы больше или меньше заданной, ее исправляют введением высоко- и низкоплавких компонентов – парафина или гидрожира, добавляя их в подогретую до 60 – 70 °С основу при тщательном перемешивании. Затем основу фильтруют через друк-фильтр, используя латунную сетку или бельтинг, и передают в реактор, в котором происходит приготовление суппозиторной массы.

Получение суппозиторной массы или введение лекарственных веществ в основу. Лекарственные вещества вводят в основу в виде водных растворов (все водорастворимые), жировых растворов (жирорастворимые) или суспензий рас-

тертых порошков в основах (нерастворимые в воде и жирах), то есть учитывают физико-химические свойства компонентов. Полученные растворы или суспензии называют **концентра́тами**.

Водорастворимые компоненты растворяют в воде, нагретой до 45°C (новокаин, резорцин, цинка сульфат), этаноле (йод кристаллический). Часто в состав суппозиторийев входят густые экстракты, которые растворяют при перемешивании в равном количестве воды при температуре 45 – 48°C.

Жирорастворимые компоненты растворяют в части расплавленной жировой основы. Полученные концентраты фильтруют через капроновые сетки, а затем смешивают с остальной основой.

Вещества, *нерастворимые в воде и основе* (цинка оксид, висмута нитрат и др.), вводят в виде суспензии. Предварительно измельченные лекарственные вещества смешивают в реакторе с равным или полуторным количеством фильтрованной основы, нагретой до температуры 40-50°C. Полученный концентрат охлаждают и размалывают на коллоидных мельницах или для термолабильных веществ с помощью трехвалцовых мазетерок с зазорами между вальцами 5 – 10 мкм. Размалывание повторяют несколько раз для получения необходимого измельчения и однородности.

Для получения суспензий-концентратов можно использовать ротационно-зубчатый насос, устройство которого приведено на рис. 17.3. Принцип работы насоса заключается в том, что смесь основы и порошка лекарственных веществ из реактора подается во всасывающую полость насоса (з) за счет вращения шестерен (а, б) навстречу друг другу. Концентрат заполняет просветы между зубьями и за счет этого частички измельчаются, после чего через нагнетающую полость (д) поступает в реактор. Размол в насосе продолжают в течение 40 – 60 мин. до получения требуемого измельчения лекарственных веществ.

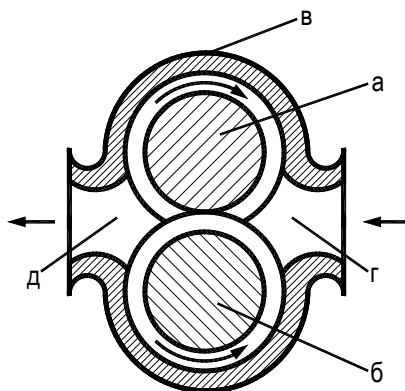


Рис. 17.3. Устройство ротационно-зубчатого насоса РЗ-3а

Гомогенизированный концентрат при помощи насоса (через капроновый фильтр) подают в реактор с рубашкой и, как правило, системой мешалок (якорной или рамной, лопастной и турбинной). Туда же поступает через друк-фильтр и остальная часть жировой основы. От остатков концентрата полость насоса очищают подачей жировой основы. Приготовление суппозиторной массы проводится при постоянном перемешивании и подогреве до температуры 45-50°C. Использование 3-х мешалок разной конструкции позволяет достаточно быстро и качественно гомогенизировать суппозиторную массу. Устройство реактора-гомогенизатора итальянской фирмы «OLSA» приведено на рисунке 17.4.

Кроме того, для получения качественных суппозиторных масс в виде суспензий может использоваться и другое оборудование для гомогенизации – роторно-пульсационные аппараты, многорядные роликовые гомогенизаторы, коллоидные и роторно-бильные мельницы и другое оборудование. Время растирания концентрата длится от 2 до 4 час для получения необходимой степени дисперсности лекарственного вещества, вводимого в основу по типу суспензии.

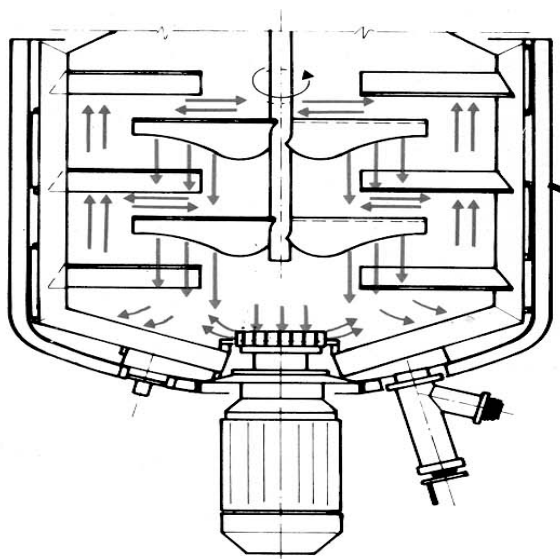


Рис. 17.4. Устройство вакуумного реактора-гомогенизатора MACEF PHARMA фирмы «OLSA» (Италия)

После удовлетворительного анализа (однородность смешивания компонентов, температура застывания и плавления, время полной деформации) масса подается на выливание суппозитория.

Формование и упаковка свечей. Для выливания суппозитория используются автоматизированные линии «Servac 200S» и «Sarong 200S» немецкой

фирмы «Хефлинггер и Карг», линии фирмы «Dott. Bonapace & C S.r.l.» (Италия), фирмы «Luxun International Group» (Китай) серии GY (UXZ3A) производительностью от 8 до 30 тыс. шт./ час и др.

Автоматическая линия «Servac 200S» осуществляет непосредственное дозирование массы в формируемые ячейки из поливинилхлоридной пленки, их герметизацию с последующей укладкой продукции в пачки. Производительность линии составляет 16000-20000 шт. в час. Схема устройства автоматической линии «Servac 200S» представлена на рис. 17.5.

Принцип работы линии: с двух рулонов (позиция 1) стягиваются по одной вертикально стоящей ленте алюминиевой фольги. Обе ленты сначала ведутся отдельно и в позиции 2, благодаря режущему инструменту, разрезаются в вертикальном направлении, чтобы сделать возможной безукоризненную формовку. Кроме того, благодаря разрезам облегчается последующее отрывание упаковочных суппозитория с полосы.

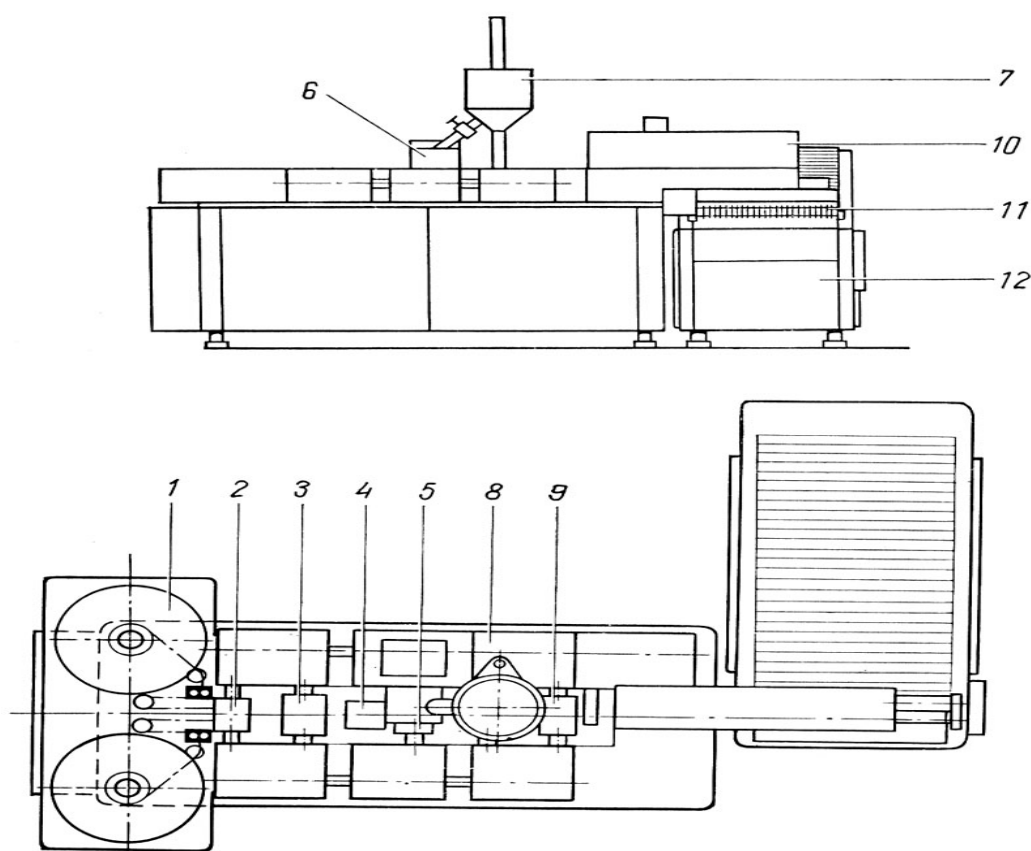


Рис. 17.5. Схема устройства автоматической линии «Servac 200S».

В позиции 3 обе ленты формируются (чеканятся) в чашеобразные полови-

ны, которые в дальнейшем (позиция 4) соединяются в комплектную форму и в позиции 5 термосвариваются. При этом наверху каждой формы остается открытым наполнительное отверстие, через которое наполнительная игла (позиции 6, 7) вливает жидкую суппозиторную массу. Таким образом, сформированная из фольги упаковка одновременно служит литьевой формой. Наполнительная двустенная емкость (7) содержит примерно 30 л массы. Необходимая температура массы поддерживается постоянной посредством водяного обогрева при непрерывно работающей мешалке. Дозирование проводится при помощи точно работающего насоса. На следующей позиции (8) упаковка герметически закрывается и снабжается (позиция 9) между отдельно сваренными суппозиториями дополнительными поперечными ребрами жесткости (холодное тиснение). Далее (позиции 10 и 11) от ленты нарезают полосы по определенному количеству суппозиторияев (5, 6, 10). Отрезанная полоска поступает на охлаждающий участок (позиция 12), после пробега которого покидает как готовая упаковка. Наружная поверхность фольги (толщина 40 мкм) покрыта растянутой полипропиленовой пленкой (12,5 мкм). Внутренняя сторона полирована под сваривание при нагреве либо наслоена полиэтиленом высокого давления массой 20 г/м².

Для выливания суппозиторияев используется также автоматическая линия «Farmo Dui FD 22/U» (Италия), которая имеет приблизительно такую же схему. Производительность 22000-25000 шт./час.

На некоторых предприятиях выливание суппозиторияев и палочек производят на оборудовании с отдельными операциями отливки и упаковки, что не удовлетворяет требованиям GMP. В таких случаях используются полуавтоматические устройства типа полуавтоматической линии «Франко-Креспи». Выливание ректальных и вагинальных свечей здесь происходит без операции упаковки. Устройство оснащено: двумя питающими бункерами с паровым обогревом и лопастными мешалками (70-600 об/час), в которые подается суппозиторная масса; приемниками-дозаторами; дозирующими насосами; тремя синхронно вращающимися дисками; гнездами металлических форм (формы в количестве по 36 штук располагаются на двух крайних вращающихся дисках); холодильной установкой; подогревающимся ножом для снятия излишка массы; устройством для выталкивания суппозиторияев в приемные сборники и лотки.

Основными частями автомата «Франко-Креспи» являются три синхронно вращающихся диска. Два крайних имеют формы для выливания свечей. Охлаждение форм до $(-15 - 18)^{\circ}\text{C}$ производится с помощью холодильного устрой-

ва. Средний диск служит для приема охлажденных форм с последующим выталкиванием их в приемные ванны.

При приготовлении суппозиторий методом выливания масса их зависит от величины гнезда формы (объема), удельной массы использованных лекарственных веществ и основы.

В случаях, когда лекарственные вещества входят в состав суппозиторий в количестве до 5% или вещества, хорошо растворимы в основе, можно не принимать во внимание тот незначительный объем, который они займут в формах. Но в тех случаях, когда вещества входят в суппозиторные основы в больших количествах, нельзя пренебрегать тем объемом основы, который они при выливании в формы вытеснят. В этих случаях необходимо найти точное соотношение между объемом, который занимают лекарственные вещества и основой, иначе точность дозирования будет нарушена. Это соотношение выражается «коэффициентом замещения» и «обратным коэффициентом замещения».

Коэффициентом замещения ($E_{\text{ж}}$) называют количество лекарственного вещества, которое замещает одну весовую часть жировой основы с удельной массой 0,95, то есть данное количество лекарственного вещества занимает такой же объем, как и одна весовая часть жировой основы.

Обратным коэффициентом замещения ($1/E_{\text{ж}}$) называют количество жировой основы, которая замещает одну весовую часть лекарственного вещества. То есть количество жировой основы эквивалентно по объему 1,0 г лекарственного вещества.

Коэффициенты замещения жировых и желатин-глицериновых основ для многих лекарственных веществ приводятся в специальных справочниках.

После формования суппозитории отбраковываются по внешнему виду, проводится их анализ. Сушат суппозитории при температуре 10-15°C в течение 2-3 часов с дополнительным обдуванием воздухом для удаления охлаждающих и смазывающих компонентов.

Готовые суппозитории и палочки поступают на фасовку и упаковку с помощью упаковочных полуавтоматов. Суппозитории укладываются в ячейки вращающегося диска, из которого горизонтальным толкателем они выталкиваются через входное отверстие, образованное целлофановыми лентами. Свечи принимаются держателем, прессующие штампы покрывают и упаковывают свечи в целлофан. С помощью отсекающего устройства происходит их деление по 5 штук отрезающим устройством.

Упакованные в первичную упаковку свечи поступают на автоматы, где они укладываются по 10 штук в картонные пачки, куда вкладывают инструкцию по применению, проставляют на пачке номер серии и срок годности.

Важное значение в совершенствовании технологии суппозиториев имеет способ их нетермического приготовления путем *прессования композиций* охлажденных и измельченных основ с лекарственными веществами.

Метод прессования. Преимущество метода заключается в возможности предотвращения деструкции термолабильных лекарственных веществ, отсутствии седиментации действующего вещества и предотвращения его возможной несовместимости с расплавленной суппозиторной основой.

Приготовление суппозиториев этим методом основано на превращении охлажденных жировых суппозиторных масс в порошок, что позволяет ему свободно высыпаться из загрузочной воронки и подобно таблеткам, формировать суппозитории методом прессования, используя матрицы и пуансоны соответствующей формы. Для достижения точности дозирования, сыпучести из загрузочного бункера, суппозиторную массу охлаждают в холодильной камере до температуры 3–5°C, измельчают и просеивают через сито. Для улучшения технологических свойств в массу вводят разбавители (лактозу, сахарозу, аэросил) в количестве до 10–20%, скользящие вещества – крахмал и аэросил (до 3–5%) и др.

Этим методом на эксцентриковых машинах при охлаждении пуансона, матрицы и кожуха можно получать от 40 до 100 тыс. суппозиториев в час. В процессе изготовления прессованных суппозиториев потребуется приложение незначительных усилий выталкивания, так как частицы жировой основы оказывают роль эффективной смазки в пристеночном слое вследствие их интенсивного пластического течения.

Метод прессования может быть особо пригодным в производстве суппозиториев с сердечными гликозидами, некоторыми термолабильными гормональными препаратами, биогенными стимуляторами, противовоспалительными нестероидными веществами (мефенаминовая кислота, парацетамол), т.к. в процессе приготовления обеспечивается высокая точность дозировки, щадящие технологические условия получения и стабильность лекарственных веществ.

В связи с низкой эффективностью суппозиториев со слабительным действием, а также раздражающим действием глицерина на слизистую прямой кишки проводятся исследования по созданию новых прописей *шипучих суппозиториев*, получаемых методом прессования. В качестве газообразующих компо-

нентов используются кальция глюконат, кальция лактат, железа лактат, натрия гидрокарбонат, кислота аскорбиновая, ревеня экстракт и др. Такие суппозитории приготавливают и контролируют их качество подобно таблеткам. **Видео**

17.4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУППОЗИТОРИЕВ. НОМЕНКЛАТУРА

Государственная фармакопея Украины предъявляет к суппозиториям следующие требования: суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, которая обеспечивает удобство применения.

Однородность проверяется визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений.

Кроме того, фармакопея регламентирует определять *среднюю массу суппозитория и отклонения от нее*.

Для суппозитория, приготовленного на липофильных основах, определяют *температуру плавления*, которая не должна превышать 37°C. Если определение температуры плавления затруднительно, определяют *время полной деформации*, которое должно быть не более 15 мин.

Для суппозитория, изготовленного на гидрофильных основах, определяют *время растворения*. Суппозиторий должен растворяться в течение 1 часа.

В суппозиториях определяют *количественное содержание и однородность дозирования* действующих веществ.

Хранят готовую продукцию в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 20°C.

Номенклатура суппозитория. В номенклатуру суппозитория и вагинальных шариков промышленного производства включены следующие наименования (примеры прописей):

Цефекон (Suppositoria «Cefeconum»). Состав: салициламида 0,6 г, амидопирина 0,2 г, фенацитина 0,2 г, кофеина (или кофеина бензоата натрия) 0,05 г.

Бетиол (Suppositoria «Bethiolum»). Состав: экстракта красавки 0,15 г, ихтиола 0,2 г.

Анузол (Suppositoria «Anusolum»). Состав: экстракта красавки 0,02 г (или 0,015 г), ксероформа 0,1 г, цинка сульфата 0,05 г, глицерина 0,12 г.

Анестезол (Suppositoria «Anaesthesolum»). Состав: анестезина 0,1 г, дерматол 0,04 г, ментола 0,004 г, цинка оксида 0,02 г.

Суппозитории с глицерином (Suppositoria cum Glycerino). Состав: глицерина 1,44 г (или 2,46 г), кислоты стеариновой 0,12 г (или 0,25 г), натрия углекислого кристаллического 0,06 г (или 0,13 г) .

Суппозитории с дигитоксином (Suppositoria cum Digitoxino) содержат дигитоксина 0,00015 г.

Свечи антисептические биологические (Suppositoria antiseptica biologica). Состав: сухой смеси бычьей плазмы и тромбопластина 0,9 г, левомицетина 0,02 г, новокаина 0,12 г, экстракта красавки 0,015 г.

Свечи апилака (Supproaitoria «Apilacum») содержит апилака лиофилизированного 0,005 г.

Нео-Анузол (Suppositoria «Neo-Anusolum»). Состав: цинка оксида 0,2 г, висмута нитрата основного 0,075 г, танина 0,05 г, йода 0,005 г, резорцина 0,005 г, метиленового синего 0,003 г.

Нео Пенотран[®] (Pessaria «Neo Penotranum»). Состав: метронидазола 500 мг, миконазола нитрата 100 мг, витепсола S 55.

Простатилен (Suppositoria «Prostatilen»). Состав: простатилена 0,03 г, вспомогательные вещества – полиэтиленоксид-1500, диметилсульфоксид.

Свечи с ихтиолом (Suppositoria cum Ichthyolo) содержат ихтиола 0,2 г.

Осарбон (Globuli «Osarbonum»). Состав: осарсола 0,35 г, кислоты борной 0,3 г, глюкозы 0,3 г.

Осарцид (Globuli «Osarcidum»). Состав: осарсола 0,3 г, глюкозы 0,2 г, кислоты борной 0,3 г, стрептоцида 0,3 г.

Промышленностью также выпускаются суппозитории «Лелакс», суппозитории с экстрактом красавки, прополисом, парацетамолом, аминокaproновой кислотой, облепиховым маслом, простатиленом, синтомицином и другие.

17.5. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ РЕКТАЛЬНЫХ И ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Суппозитории – являются перспективной лекарственной формой, развитие которой идет по нескольким направлениям:

- поиск и расширение ассортимента вспомогательных веществ, которые могут использоваться как суппозиторные основы;
- создание новых лекарственных форм.

Перспективным направлением является также разработка составов и технологий суппозиториев для использования в педиатрической практике, что обусловлено значительно меньшим уровнем аллергических реакций на введенные ректальным путем лекарственных препаратов детям. Ректальные лекарства находят широкое использование в гериатрии для регуляции работы кишечника и лечении запоров.

Лиофилизированные суппозитории. Благодаря пористой структуре и большой внутренней поверхности такие суппозитории быстро распадаются в незначительном количестве секрета слизистой прямой кишки и высвобождают содержащиеся в них лекарственные вещества.

Принцип изготовления суппозиториев состоит в замораживании при температуре $(-50 - 70) ^\circ\text{C}$ эмульсии или суспензии лекарственных веществ в суппозиторной форме. Замороженные суппозитории извлекают из формы и подвергают лиофилизации с последующим добавлением суппозиторной основы. Суппозитории, полученные таким способом, быстро растворяются в прямой кишке, не вызывая ее раздражения.

Основной массой лиофилизированных суппозиториев является активное вещество, количество основы – минимально. Однако, как и все лиофилизированные препараты, эта лекарственная форма гидролабильна и требует особых условий хранения.

Пористые суппозитории. Для увеличения поверхности контакта слизистой прямой кишки с вводимыми суппозиториями и облегчением высвобождения лекарственных компонентов предложены пористые суппозитории, которые готовят путем выливания расплавленной массы в формы с последующим вакуумированием при глубине вакуума 600 мм рт.ст.

Полые суппозитории, заполняемые эмульсиями, суспензиями или растворами лекарственных веществ способствуют также более быстрому высвобождению лекарственных веществ.

Многослойные суппозитории. В ряде стран запатентованы двух- и многослойные суппозитории. Оболочку таких суппозиториев изготавливают из основы с менее высокой температурой плавления. Она содержит лекарственные вещества местного действия (анестезин, экстракт красавки). В стержень вводят вещества, оказывающие резорбтивное действие на организм. Для стержня используют основу, имеющую более высокую температуру плавления.

Суппозитории с пленочными покрытиями. Контролируемая доставка ле-

карственных веществ при их ректальном введении может осуществляться путем использования суппозиториев с пленочными покрытиями, замедляющими диффузию активного компонента или путем заключения суппозиториев в капсулы.

Окрашенные суппозитории. Определенный интерес представляет окрашивание суппозиториев, предназначенное не столько для визуальной идентификации различных фармакологических групп веществ, сколько для целей защиты суппозиториев от воздействия определенного спектра лучей, вызывающих окисление, деструкцию входящих компонентов.

17.6. ПРОИЗВОДСТВО РЕКТАЛЬНЫХ И ВАГИНАЛЬНЫХ МАЗЕЙ, КАПСУЛ, АЭРОЗОЛЕЙ, ТАМПОНОВ, РЕКТИОЛЕЙ

Отсутствие суппозиторных основ, удовлетворяющих всем требованиям клиники и производства, широкое применение ректальных и вагинальных суппозиториев, естественно, привели исследователей к необходимости разработки ректальных и вагинальных лекарственных форм, которые бы обладали преимуществами суппозиториев, но в меньшей степени бы определялись природой основы.

Капсулы, применяемые в проктологии и гинекологии, являются одной из перспективных лекарственных форм. Они представляют собой емкости из желатиновой пленки по форме суппозитория («вытянутой капли»), наполненные одноразовой дозой лекарственного вещества в виде линимента, мази, эмульсии или неводного раствора. Оболочка капсул готовится из высших сортов желатина с добавкой 30-36% глицерина, что обеспечивает эластичность и упругость капсул, а также относительно быстрое растворение их в прямой кишке. Длина капсулы 2,5 см, наибольший диаметр 1 см. При введении в прямую кишку оболочка капсулы разбухает и лопается под давлением мышечных стенок прямой кишки, а ее содержимое распределяется на поверхности всасывания. К достоинствам этой формы относится возможность выбора доступных основ, более широкий интервал температуры хранения и использования по сравнению с суппозиториями, полная автоматизация процесса капсулирования. Методы получения ректальных желатиновых капсул описаны в главе 6.

Введение в медицинскую практику ректальных и вагинальных капсул необычайно расширило и географическую область применения этих лекарственных форм, создав предпосылки для производства, транспортировки и хранения

их в странах с влажным жарким климатом. **Видео**

Ректальные и вагинальные мази. Как и суппозитории, ректальные и вагинальные мази известны с древних времен. В настоящее время их используют в основном с целью воздействия на локальный процесс в прямой кишке, вагине или анальном отверстии (мази с гормонами, антибиотиками, антисептиками, фунгицидами и другими веществами), для облегчения дефекации (особенно у детей) и реже для резорбтивного действия. Введение лекарственных веществ с целью общего воздействия на организм в виде ректальных и вагинальных мазей открывает большие возможности в фармации и клинике. При наличии простых приспособлений, например типа шприца, дозированных пластмассовых капсул и т. д., а также обычных мазевых основ можно эффективно использовать преимущества ректального и вагинального пути назначения лекарств в любых больничных условиях. В связи с использованием ректальных мазей для введения лекарств общего действия уместно отметить, что значительная часть питательных смесей для ректального введения, апробированных временем, имеет кашицеобразную, мазевую консистенцию и характеризуется высокой всасываемостью и усвояемостью добавленных в них веществ минеральной и органической природы.

Ректальные и вагинальные мази выпускают на гидрофобных и гидрофильных основах. В качестве гидрофильных основ используют эмульсии первого рода (м/в), полиэтиленгликоли, производные метилцеллюлозы.

Значительное (до 50 г) однократное введение мази позволяет увеличить количество применяемого лекарственного вещества. Кроме того, большое количество основы в этой лекарственной форме позволяет назначать лекарственные вещества, которые при других способах введения могут вызвать раздражение. Ректальные мази – дозированная лекарственная форма, выпускаемая в тубиках с удлиненным наконечником.

Ректиоли. Наибольшей популярностью пользуется особый вид микробаллончиков – ректиоли. Известно, что из водных растворов, введенных в прямую кишку в форме клизмы, лекарственные вещества всасываются очень быстро. Однако часть раствора выливается наружу. В таких случаях лекарственные растворы удобнее вводить с помощью ректальных пипеток – ректиолей, которые состоят из эластичного баллончика с наконечником. Баллончик выполнен в виде гофрированного контейнера емкостью 1,5-5 мл. Наконечник жестко прикреплен к нему и выполнен из полиэтилена. Для заполнения ректиолей исполь-

зование олеогелей, линиментов и мазей открывает широкие возможности расширения ассортимента лекарственных форм в проктологии.

Особенно эффективно назначать в ректиолях слабительные средства типа бисакодила. В качестве дисперсионной среды в ректиолях применяют воду, полиэтиленоксиды, жирные масла. В виде ректиолей могут назначать лекарственные вещества общего резорбтивного действия, в частности барбитураты, сульфаниламиды, сердечные гликозиды.

Ректальные и вагинальные тампоны представляет собой пластмассовый стержень, обернутый ватой с адсорбированными на ней лекарственными веществами. Ватный тампон покрыт тонким слоем альгината. Перед употреблением тампон на некоторое время погружают в воду, вследствие чего оболочка из альгината набухает и не препятствует процессу диффузии лекарственного вещества. Тампон вводят в прямую кишку или влагалище на 2 часа.

В настоящее время тампоны используют в проктологии для снятия болей и воспаления слизистой оболочки прямой кишки, облегчения оттока экссудата, длительной фиксации лекарственного вещества в определенной области прямой кишки.

Пенообразующие препараты в аэрозольной упаковке в настоящее время получили широкое развитие. Пены выгодно отличаются от других лекарственных форм, применяемых в гинекологии и проктологии. Мази и кремы не проникают в складки слизистых и в более глубокие зоны кишечника. Суппозитории не обеспечивают лечение участков анального канала, для них характерен более кратковременный терапевтический эффект по сравнению с пенами.

Пены получают при выходе из аэрозольной упаковки, если в состав концентрата входят пенообразователь (его роль выполняют ПАВы) и заэмульгированный или растворенный пропеллент (как правило, сжиженный под давлением газ). После выдачи через клапанно-распылительную систему аэрозольного баллона пропеллент испаряется и пузырьки газа, увеличиваясь в объеме, образуют *пену* – грубую дисперсию паров пропеллента в эмульсионной или какой-либо другой системе.

Пены занимают большой объем при низкой удельной массе. Это позволяет небольшим количествам эмульсии, переведенной в пену, обрабатывать значительные поверхности или заполнять большие объемы. Пена локально и безболезненно наносится на пораженный участок, обеспечивая тепло- и газообмен и создавая барьер для инфицирования раны извне.

Наличие ПАВ придает ей хорошую адгезию и способность очищать пораженную поверхность от некротических тканей; расширяясь, пены проникают в раневые карманы и полости. При правильном выборе вспомогательных веществ пены длительное время сохраняют стабильность, обеспечивая пролонгацию действия лекарственных препаратов. Небольшое количество препарата при переходе в пену занимает большой объем, однако концентрация лекарственных веществ в межпленочной жидкости остается при этом высокой.

В пену можно переводить различные дисперсные системы: растворы, эмульсии, суспензии, что открывает большие возможности для создания комбинированных препаратов. Пенные препараты в аэрозольной упаковке, применяемые в проктологии и гинекологии содержат в своем составе антисептики, анестетики, кортикостероиды, противовоспалительные вещества нестероидной структуры. Более подробно о пенных препаратах в аэрозольной упаковке изложено в главе «Препараты, находящиеся под давлением. Спреи. Медицинские пены».

Технологии изготовления ректальных и вагинальных капсул, таблеток, растворов, эмульсий и суспензий, мазей, применяемых в гинекологии и проктологии, описаны в соответствующих разделах учебника.

Успешное консервативное лечение воспалительных заболеваний в гинекологии и проктологии невозможно без использования новых эффективных препаратов в рациональных лекарственных формах.

ГЛАВА 18. ПЛАСТЫРИ. ГОРЧИЧНИКИ

18.1. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛАСТЫРЕЙ

Пластыри (*Emplastra*) – лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже. Они оказывают действие на кожу, подкожные ткани и в ряде случаев общее воздействие на организм.

Пластыри – одна из старейших лекарственных форм, известная с очень древних времен. Тем не менее, они являются прародителями современных препаратов третьего поколения – трансдермальных терапевтических систем, которые осуществляют чрескожный транспорт лекарственных веществ с целью системного воздействия на организм.

Государственная фармакопея Украины различает пластыри *медицинские* и пластыри *трансдермальные* и дает им следующие определения:

Медицинские пластыри — эластичные лекарственные средства, которые содержат одно или больше действующих веществ. Они предназначены для применения на коже. Разработаны для удержания действующих веществ или веществ в тесном контакте с кожей, так чтобы эти вещества могли адсорбироваться свободно или действовать как защитные или кератолитические средства.

Трансдермальные пластыри — эластичные лекарственные средства разного размера, которые содержат одно или больше действующих веществ. Они предназначены для перенесения действующих веществ через кожный барьер в системный кровоток при аппликации на неповрежденную кожу.

В зависимости от медицинского назначения пластыри подразделяют на: эпидерматические, эндерматические и диадерматические.

Эпидерматические пластыри применяют для предохранения кожи от вредных воздействий, для закрытия дефектов кожи, для сближения краев ран и фиксирования повязок на поверхности кожи.

Эндерматические пластыри содержат лекарственные вещества, воздействующие на больную кожу.

Диадерматические пластыри содержат лекарственные вещества, проникающие через кожу и оказывающие воздействие на глубоко лежащие ткани, или оказывают общее действие на организм.

Эпидерматические пластыри должны обладать хорошей липкостью, плотно приставать к коже и не раздражать ее. Они могут не содержать лекарственных веществ, выступая в качестве перевязочного материала. Вследствие «парникового» эффекта эпидерматические пластыри способствуют размягчению кожи, усиливают процессы кровообращения и рассасывания. Эндерматические и диадерматические пластыри являются более мягкими по консистенции, так как должны обеспечивать хорошее высвобождение лекарственных веществ и их проникновение на различную глубину ткани или оказание резорбтивного действия.

Пластыри могут иметь вид твердой массы при комнатной температуре. При температуре тела они размягчаются, а при температуре 65-100 °С – плавятся. В этих условиях их можно сплавлять с различными лекарственными и вспомогательными веществами и смешивать с порошкообразными материалами. Кроме того, пластыри могут выпускаться в виде жидкостей, помещенных в стеклянные флаконы, алюминиевые тубы, аэрозольные баллоны.

Пластыри выпускаются в виде *пластичной массы на подложке*, которая еще называется опорным покрытием (полотно, шифон, коленкор, бумага и др.); *твердых пластырных масс* (цилиндров, брусков, плиток, палочек); *жидких растворов* (кожные клеи).

В состав пластырной массы входят лекарственные вещества и основа. В качестве лекарственных веществ используются антибиотики, сера, кислота салициловая, экстракты, настойки и др.

Медицинские пластыри состоят из липкой основы, которая может быть окрашенной и содержать одно или больше действующих веществ. Пластырную массу наносят однородным слоем на соответствующую подложку, изготовленную из натуральных или синтетических материалов. Липкий слой должен быть покрыт подходящим защитным слоем, который удаляют перед аппликацией пластыря на кожу. При удалении защитного слоя препарат не должен отслаиваться от подложки.

Пластыри трансдермальные обычно состоят из опорного слоя – носителя лекарственного средства, который содержит действующее вещество (вещества). Пластыри со стороны поверхности высвобождения лекарственных веществ покрыты защитной пленкой, которую удаляют перед аппликацией на кожу.

Защитное покрытие представляет собой светозащитный слой из синтетического или металлизированного материала, непроницаемый для действующих

веществ и обычно для воды, предназначенный защищать лекарственное средство. Защитное покрытие может быть тех же размеров, что и пластырь, или быть большим. В последнем случае граница перекрываемого покрытия, должна быть покрыта чувствительными к давлению липкими веществами, обеспечивающими прилипание пластыря к коже.

Пластыри могут содержать такие вспомогательные вещества как стабилизаторы, растворители или вещества, что модифицируют скорость высвобождения или увеличивают трансдермальную абсорбцию.

Трансдермальные пластыри могут представлять собой однослойные или многослойные твердые или мягкие матрицы, в этом случае состав и структура матрицы определяют кривую диффузии действующих веществ на кожу. Матрица может содержать липкие, чувствительные к давлению вещества, обеспечивающие прилипание к коже. Лекарственное средство может существовать как мягкий резервуар, одна сторона которого представляет собой мембрану, которая контролирует высвобождение и диффузию действующих веществ из системы пластыря. Чувствительные к давлению липкие вещества в этом случае могут быть нанесены на некоторые или все части мембраны или около края мембраны на подложку. К чистой, сухой неповрежденной коже трансдермальный пластырь должен плотно прилипать легким надавливанием руки или пальцев.

Более подробно о строении, классификации и механизмах доставки ЛВ через поверхностный эпителий описано в главе 22, раздел 22.4.

Пластырная основа может содержать натуральные (канифоль) и синтетические смолы, воск, парафин, церезин, вазелин, ланолин, свинцовые соли высших жирных кислот (свинцовое мыло), жиры, каучук, нитроцеллюлозу, сополимеры винилпирролидона с винилацетатом, полиметакрилаты и акрилаты, летучие растворители (эфир, бензин, этанол). В ее состав могут входить пластификаторы (линетол, растительные масла, дибутилфталат, цетиловый спирт и др.), антиоксиданты, наполнители и др.

В зависимости от состава медицинские пластыри классифицируют на: **свинцовые** (свинцово-смоляные и свинцово-восковые); **смоляно-восковые; каучуковые; жидкие** (кожные клеи).

18.2. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПЛАСТЫРЕЙ

Технология пластырей зависит от того, к какой группе они относятся.

1. Пластыри свинцовые

В химическом отношении представляют собой смесь свинцовых солей высших жирных кислот с остатком неразложившихся жиров. В основе промышленного способа производства свинцовых пластырей лежит реакция омыления жиров свинца оксидом в присутствии воды при температуре кипения массы. Пластыри свинцовые содержат в своем составе свинцовое мыло. Свинцовые мыла сплавляются со смолами, восками, различными лекарственными веществами, не пачкают одежду, устойчивы при хранении.

Для приготовления пластырей используют эмалированные котлы или реакторы из нержавеющей стали (исключено использование медных и меднолуженых котлов), снабженные рубашкой и перемешивающим устройством.

Простой свинцовый пластырь (*Emplastrum Plumbi Simplex*) Однородная твердая масса сероватого или желтоватого цвета, при нагревании становится вязкой и липкой, но не маркой. Препарат не должен быть жирным на ощупь и иметь прогорклый запах. Применяют как основу для приготовления других пластырей и наружно при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах, карбункулах и др.

Состав: свинца оксида (свинцового глета) – 10,0 г; масла подсолнечного – 10,0 г; свиного жира очищенного – 10,0 г; воды очищенной достаточное количество.

Приготовление простого свинцового пластыря. В котел помещают рассчитанное количество свиного жира и подсолнечного масла и сплавляют, регулируя температуру путем подачи глухого пара. Объем котла должен превышать объем реакционной массы не менее чем в 4-5 раз, так как масса во время варки сильно пенится. Свинцовый глет растирают в мельчайший порошок, просеивают через шелковое сито и смешивают с 2 частями свежeproкипяченной воды очищенной. В расплавленную, но не перегретую смесь жиров вносят суспензию свинца окиси в воде порциями без остатка при постоянном перемешивании и нагреве. При этом происходит реакция омыления, в результате которой образуется жирная соль свинца (свинцовое мыло). В химическом отношении свинцовый пластырь представляет собой смесь свинцовых солей олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот со значительным преобладанием первых.

Сплавление и варка должна производиться при температуре 100-110°C в течение 2-3 часов. В процессе варки через каждые 5 мин в реакционную массу добавляют небольшими порциями горячую воду, следя за тем, чтобы она полностью не выкипала, о чем свидетельствует наличие мелкопузырчатой пены. Массу постоянно перемешивают, так как реакция происходит на границе жир – окись свинца, имеющих разную плотность и стремящихся разделиться. Добавление же больших количеств воды замедляет процесс, что способствует расслоению системы.

Отсутствие пены при продолжающемся нагреве массы указывает на то, что вода выкипела, и температура смеси может превысить 110 °C. В этом случае добавление очередных порций воды приводит к разбрызгиванию массы, что может причинить сильные ожоги.

В процессе варки первоначальный красноватый цвет смеси постепенно переходит в беловато-серый, а под конец варки – в беловатый.

Приготовление пластыря считается законченным, если небольшая проба, вылитая в холодную воду, дает пластичную массу, при уминании немаркую и не прилипающую к пальцам. Готовый пластырь освобождают от глицерина многократным размешиванием массы в теплой воде при помощи обогреваемой тестомесилки. Отмытый таким образом пластырь опять переводят в реактор и нагревают до 105-110 °C до полного удаления воды. Проба высушенного свинцового пластыря, взятого шпателем, должна вытягиваться в тонкую прозрачную нить. Плохо высушенный и недостаточно освобожденный от глицерина пластырь при хранении становится твердым и ломким, прогоркает и плесневеет.

На качество пластыря также оказывает влияние качество исходных жиров, свинца оксид не должен содержать примесей сурика (Pb_3O_4), который почти не омыляет жиры. Используемая вода не должна содержать карбонатов, сульфатов и углекислоту, которые превращают оксид свинца в сульфаты и карбонаты свинца, не окисляющие жиров.

Стандартизация готового препарата проводится по реакциям идентификации и количественного содержания свинца окиси. В препарате не должно быть перекиси, свинца карбоната и свинца окиси. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 3%.

Простой свинцовый пластырь может применяться самостоятельно, он также входит в состав ряда других пластырей и мази свинцовой (диахильной).

Пластыри на основе простого свинцового пластыря принято подразделять на: *свинцово-смоляные и свинцово-восковые*.

Пластырь свинцовый сложный (*Emplastrum Plumbicompositum*) представляет собой свинцово-смоляной пластырь следующего состава: пластыря свинцового простого 85 частей; канифоли 10 частей; масла терпентинного 5 частей.

Приготовление пластыря. Свинцовый пластырь и канифоль сплавляют в котле с паровым обогревом. К полуостывшей массе при постоянном перемешивании добавляют скипидар. Из полученной массы выдавливают или выливают палочки. Применяют как легкое раздражающее средство.

Пластырь эпилиновый 4% (*Emplastrum Epilini*) относится к свинцово-восковым пластырям и имеет следующий состав: эпилина цитрата 4,0 части; пластыря свинцового простого 51,0 часть; ланолина безводного 20,0 частей; воска 5,0 частей; воды очищенной 20,0 частей. Представляет собой однородную липкую массу светло-желтого или буровато-желтого цвета мягкой консистенции, пластырь не должен иметь прогорклого запаха. Применяется в качестве депилирующего средства при грибковых заболеваниях кожи.

Приготовление эпилинового пластыря. В котел с паровой рубашкой и мешалкой помещают предварительно отвешенные простой свинцовый пластырь, воск и ланолин безводный. Смесь сплавляют при постоянном перемешивании, фильтруют в горячем виде через капроновую сетку. Эпилина цитрат растворяют в отмеренном количестве воды, вводят в расплав и эмульгируют при перемешивании до образования однородной массы и полного ее охлаждения. Готовый пластырь фасуют в банки темного стекла.

Стандартизацию готового продукта производят по реакциям идентификации и количественному содержанию эпилина цитрата (3,8-4,2%), органолептическим показателям.

Пластырь «Уреапласт» (*Emplastrum "Ureaplastum"*) содержит мочевины 20,0 частей; воды 10,0 частей; пчелиного воска 5,0 частей; ланолина 20,0 частей; свинцового пластыря 25,0 частей. Применяется в качестве кератолического средства при лечении онихомикозов.

2. Пластыри смоляно-восковые

Основами смоляно-восковых пластырей являются сплавы смол и воска. В состав могут входить также жиры и углеводороды. Представителем этого вида пластырей является мозольный пластырь.

Мозольный пластырь (*Emplastrum ad clavos pedum*) имеет в составе: кислоты салициловой 20,0 частей; канифоли 27,0 частей; парафина 26,0 частей; петролатума 27,0 частей. Представляет собой однородную мягкую липкую, но не вязкую массу желтого или темно-желтого цвета. Температура плавления не выше 60°C. Расплавленный пластырь имеет характерный запах канифоли. Применяется в качестве средства для удаления мозолей (кератолическое средство).

Приготовление мозольного пластыря. В котел с паровой рубашкой и мешалкой помещают отвешенное количество канифоли, парафина и петролатума и сплавляют. Сплав фильтруют в теплом виде через капроновую сетку и в фильтрате диспергируют при перемешивании кислоту салициловую. Полученную однородную массу разливают в формы по 3,0 г, охлаждают. Каждый кусочек пластыря упаковывают индивидуально.

Стандартизацию готовой продукции проводят по качественным и количественным реакциям на кислоту салициловую (19-21%), органолептическим показателям, температуре плавления.

3. Каучуковые пластыри

Каучуковые или резиновые пластыри впервые были предложены в 1888 году. Эти пластыри представляют собой смесь каучука со смолами, лекарственными и вспомогательными веществами. Они получили широкое распространение, благодаря многим преимуществам по сравнению с другими пластырями. Они длительное время сохраняют свою клейкость; к ним можно добавлять в значительном количестве лекарственные вещества, не изменяя их консистенцию; они безвредны для человеческого организма; не вступают во взаимодействие с лекарственными веществами и удобны в применении.

К каучуковым пластырям относятся лейкопластырь, лейкопластырь бактерицидный, мозольный «Салипод», перцовый, горчичники.

Лейкопластырь (*Leucoplastrum*) или **Липкий пластырь эластичный намазанный** (*Emplastrum adhaesivum elasticum extensum*). Пластырь имеет следующий состав: каучука натурального – 25,7 части; канифоли – 20,35 части; цинка оксида – 32 части; ланолина безводного – 9,9 части; парафина жидкого – 11,3 части; неозона Д – 0,75 части.

Все исходные вещества должны быть свободны от воды. Остаточная влага в материалах не должна превышать 0,5%, так как пластырь вначале будет липким и марким, а затем будет отставать от ткани, крошиться. Канифоль придает пластырной массе большую липкость; содержит смоляные кислоты, но об-

ладающие раздражающим действием на кожу. Для нейтрализации этих кислот в массу вводят цинка оксид, в результате чего образуются резинаты. Цинка оксид оказывает подсушивающее действие, тем самым, предупреждая излишнюю маркость пластыря. Ланолин и вазелиновое масло выполняют роль пластификаторов. Для предупреждения «старения» в массу вводят антистарители – вещества, замедляющие окисление каучука. Это неозон Д (фенил-β-нафтиламин), параоксидефиниламин, эджрайт (альдол-α-нафтиламин). В качестве растворителя применяют бензин.

Лейкопластыри получают на основе каучука путем простого длительного смешивания (в течение 6 часов) отдельно приготовленных:

- резинового клея (раствор в бензине канифоли и каучука),
- пасты антистарителей (гомогенизированная смесь ланолина с антистарителем),
- цинковой основы (гомогенизированная смесь ланолина, воска и цинка окиси).

Приготовленная пластырная масса наносится на движущуюся ленту подложки с помощью клеепромазочной (шпреди́нг) машины (рис. 18.1). Подложку наматывают на валик (2). Конец ленты протягивают через верхнюю сушильную камеру с нагреваемыми паром полыми плитками (1), возвращают обратно через нижнюю камеру охлаждения и закрепляют на приемном валике (3). На заправленную ленту опускают нож (5), устанавливая зазор 0,35-0,40 мм. На ткань перед ножом наносят пластырную массу из бункера. При движении ленты нож равномерно распределяет лейкомассу по всей ширине ткани. Скорость движения ленты 7,5-8,5 м/мин.

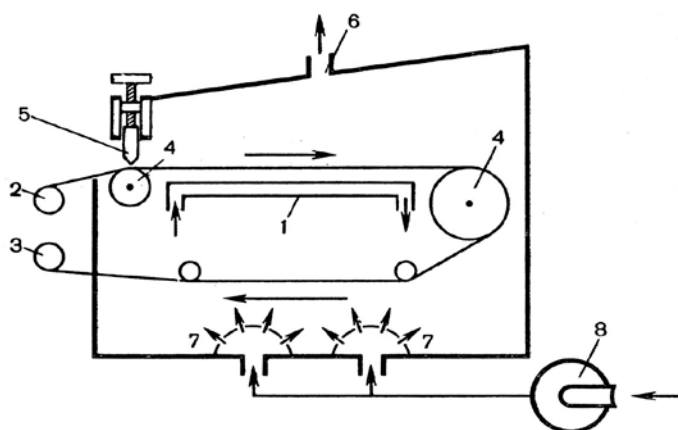


Рис. 18.1. Принцип работы клеепромазочной машины.

Объяснение в тексте.

При прохождении ленты над нагретой плитой (температура 100-105°C) из нанесенного слоя лейкомассы испаряется бензин, пары его отсасываются через трубу (6). Для более полного испарения бензина навстречу движения ленты подают под давлением горячий воздух. Далее лента через двигающий вал (4) проходит над струей холодного воздуха (4-16°C), подаваемого через отверстие (7) с помощью вентилятора (8), после чего наматывается на приемный валик. По окончании приема ленты на валик (3), машину выключают, а валики меняют местами, повторяя вновь процесс нанесения лейкомассы на ткань. Необходимый слой пластырной массы достигается в результате 5-6 намазываний. Слой пластырной массы должен быть такой толщины, чтобы кусок шифона с намазанной массой размером 5×5 см имел массу 0,64-0,65 г для шифона артикула 85.

Ленты с валика перематывают с помощью размоточных машин на картонные шпули в рулоны длиной 1 м и 5,2 м. Далее рулоны разрезают на катушки разных размеров. Лейкопластырь также может выпускаться в мелкой расфасовке в виде полос размером 4х10 см и 6х10 см на штапельном полотне, покрытых защитным слоем целлофана, по 10 штук в пакете.

Отсасываемые пары бензина пропускают через адсорбер, где они поглощаются, а затем десорбируются. Регенерированный бензин вновь вводят в производство.

В готовом пластыре определяют: равномерность намазанного слоя (на 1 м² пластыря должно быть не менее 120 г лейкомассы); отрывная клейкость – не менее 100 г/см²; кислотное число – 32-37; количество цинка оксида – 29-34%.

Лейкопластырь может служить для нанесения лекарственных веществ. Таковым, в частности, является **лейкопластырь бактерицидный** (*Emplastrum adhaesivum bactericidum*), который состоит из марлевой прокладки, пропитанной раствором антисептика (состав: фурацилина 0,02%; синтомицина 0,08%; бриллиантового зеленого 0,01% в 40% этиловом спирте), и имеет фиксирующую лейкопластырную ленту. Сверху пластырь покрывается защитным слоем из различных материалов. Пластырь выпускается различных размеров.

Перцовый пластырь (*Emplastrum capsici*). Представляет собой однородную липкую массу желто-бурого цвета, своеобразного запаха, нанесенную на бумагу или ткань, размером 12х18, 10х18, 8х18 см, а в пакете находятся по две пары пластырей, проложенных защитным слоем целлофана. Применяется как

обезболивающее средство при подагре, артрите, радикулите, люмбаго и как отвлекающее средство при простудных заболеваниях.

Технология перцового пластыря состоит из приготовления каучукового клея, пасты перцовой и мучной основы.

В реакторе с паровой рубашкой и мешалкой готовят каучуковый клей путем растворения в бензине каучука, канифоли и антиоксиданта. Отдельно готовят перцовую пасту. Для этого смешивают густой экстракт стручкового перца 11% с частью расплавленного и охлажденного до температуры 40-50 °С ланолина, добавляют экстракт белладонны густой 0,3% и 0,3% настойки арники. Пасту перцовую вводят в каучуковый клей и перемешивают 30 минут. В реактор с перцовой пастой и каучуковым клеем добавляют раствор канифоли в бензине и перемешивают 60 минут.

Для приготовления мучной основы берут пшеничную муку, смешивают с разогретым ланолином, вазелиновым маслом и раствором канифоли в бензине. Этой основой грунтуют тканевую ленту из мадаполама, миткаля или ситца, а затем наносят перцовую клейкомассу на установке УСПЛ-1. На этом оборудовании предусмотрено одноразовое нанесение пластырной массы и ее сушку. В основу движения ленты в сушильной камере положена улиткообразная траектория. Сушилка компактна, небольших размеров и в технологическом цикле имеет три зоны. В первых двух зонах используется нагретый воздух (35-40°C и 65-75°C соответственно, скорость движения полотна 0,8-1 м/с). В третьей зоне пластырь охлаждается. Длина ленты составляет 250-300 м. Общая продолжительность сушки пластырной массы 50 минут.

Более перспективна *камерно-петлевая сушильная установка* (рис. 18.2), которая позволяет использовать любые подложечные материалы (бумага, нетканые материалы).

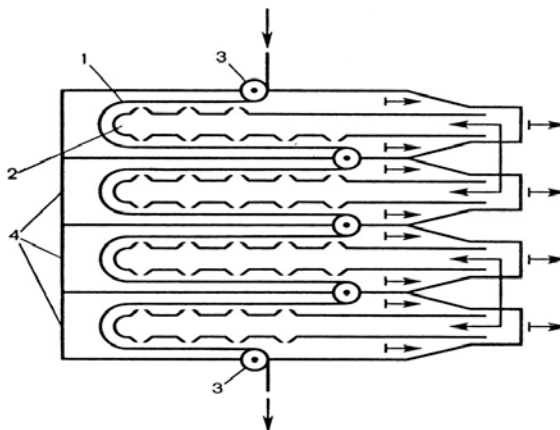


Рис. 18.2. Принцип работы камерно-петлевой сушильной установки

Движущаяся лента с пластырной массой (1) с помощью опорных роликов (3) проходит сушильные блоки (4) и обогревается нагретым воздухом через газораспределительные кассеты (2). Паровоздушная смесь поступает в адсорбер для регенерации бензина.

Мозольный лейкопластырь “Салипод” (*Emplastrum adhaesivum ad clavos “Salipodum”*). В состав лейкопластыря входят кислота салициловая и сера. Выпускается в виде прямоугольных полос ткани размером 6х10 см и 2х10 см, сверху защищенных целлофаном.

Пластырь кровоостанавливающий «Феракрил» (*Emplastrum hemostatica “Feracrylum”*) представляет собой ленту лейкопластыря с прокладкой, состоящей из слоев марли, пропитанной раствором феракрила. Феракрил – это неполная железистая соль полиакриловой кислоты, которая обладает способностью образовывать сгустки с белками крови.

До последнего времени производство всех пластырей на территории бывшего СССР было основано на старой, разработанной в 40-х гг. XX века, технологии с использованием каучукового клея, тогда как для производства практически всех импортных пластырей используется новая технология с нанесением акрилатного клея.

С целью обеспечения отечественных граждан перевязочными средствами, не уступающими импортным по качеству, но доступными по цене, некоторые компании закупили линии по производству акрилатных пластырей. Новая технология позволяет успешно конкурировать нашей продукции с импортными пластырями.

Основными достоинствами новых пластырей являются:

- Гипоаллергенный клеевой слой не вызывает раздражение
- Надежная фиксация к поверхности тела и изоляция раны
- Безболезненное удаление
- Воздухопроницаемость
- Водостойкость
- Телесный цвет менее заметен на коже.

Они выпускаются на четырех разных видах основ-подложек – *нетканое полотно, водостойкая пленка, эластичная вискоза и “фибрелла”* разных размеров и формы.

Исследователи Гарвардской медицинской школы создали полимер под

названием PGSA – эластичный материал, способный рассасываться в течение нескольких дней или недель. Из полимера ученые получили ткань, поверхность которой покрыта микроскопическими ворсинками – около миллиона на квадратный миллиметр (также как и у ящерицы геккон, которая способна перемещаться по стенам благодаря мельчайшим ворсинкам на ее лапках). Под воздействием, так называемых сил Ван-дер-Ваальса, лапки геккона могут приклеиваться практически к любой поверхности), ворсинки значительно увеличивают площадь поверхности, делая материал клейким. Чтобы пластырь мог приклеиваться на влажные поверхности, его покрывают тонким слоем полисахарида декстрана. Новый материал не токсичен и не вызывает воспаления. Он может быть использован для заклеивания ран, а также применяться при операциях на сердце, мочевом пузыре, легких, желудке.

18.3. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ГОРЧИЧНИКОВ

Горчичники (*Sinapismata*) представляют собой разновидность каучуковых пластырей и выпускаются в виде прямоугольных листов бумаги размером 8х12,5 см, покрытых порошком обезжиренных семян горчицы толщиной 0,3-0,55 мм. В состав горчичников входит порошок горчичный 98,0 частей; каучук натуральный до получения массы 100,0 частей; бензин авиационный марки Б-70 100 частей; бумага. Применяются как отвлекающее противовоспалительное средство. Внешний вид горчичников представлен на рис.18.3.

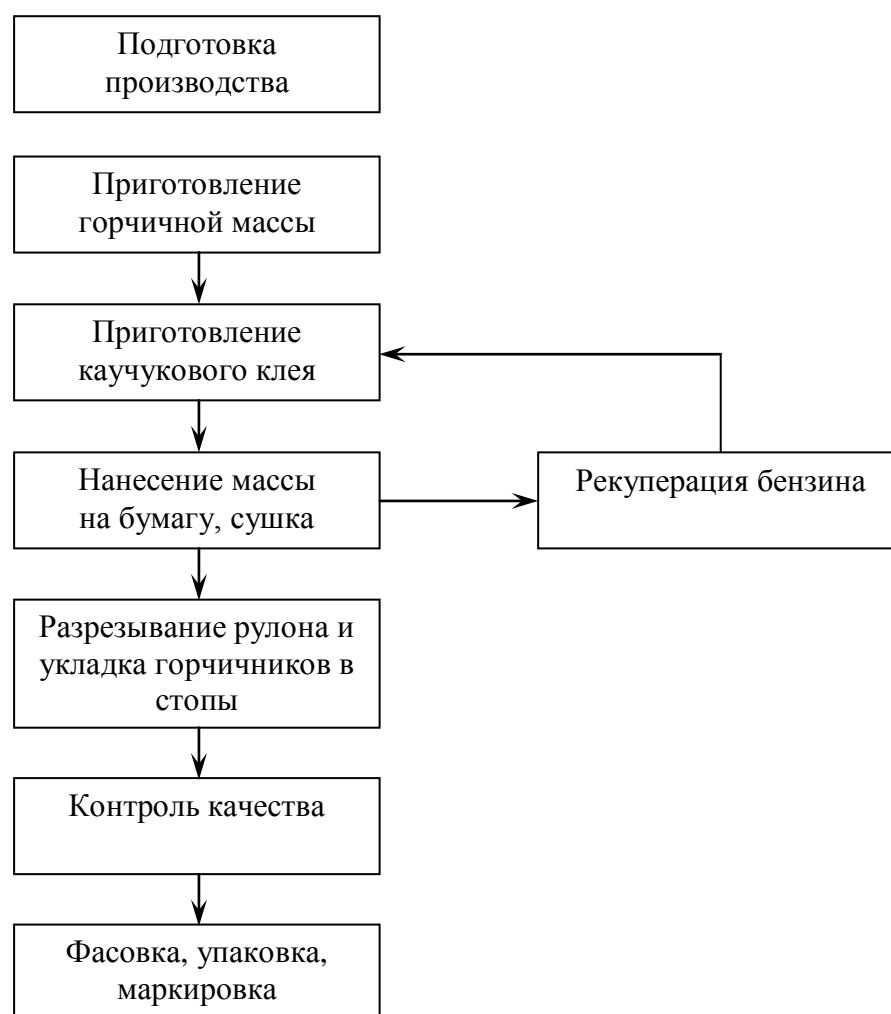


Рис.18.3. Горчичник

Сырьем для порошка обезжиренных семян горчицы служат семена сарептской (*Semina sinapis junceaе*) и черной (*Semina sinapis nigraе*) горчицы, которые содержат гликозид синигрин, расщепляющийся под влиянием фермента мирозина на глюкозу, калия гидросульфат и эфирное горчичное масло (аллили-

зотиоцианат). Эфирное масло вызывает сильное раздражение и гиперемию кожи. Семена после обрушивания (удаления) оболочки подвергают измельчению до средней мелкости и из них в гидравлических прессах отжимают жирное масло. Остатки жирного масла из жмыха экстрагируют в аппаратах типа Со-кслет. Присутствие жирного масла отрицательно сказывается на качестве горчичников – замедляется терапевтический эффект и снижается их стойкость при хранении (порошок горчицы прогоркает и отслаивается от бумаги).

Приготовление горчичников. Технологический процесс состоит из следующей последовательности:



Приготовление каучукового клея. Для этого в клеемешалку помещают распаренный в течение 24-36 часов и разрезанный на кусочки каучук, добавляют бензин и включают лопастную мешалку на 30-40 минут. Затем массу фильтруют. Полученный клей (1,35-2% раствор каучука в бензине) представляет собой густую малоподвижную массу, легко превращающуюся в желеобразную массу по мере улетучивания бензина.

Приготовление горчичной массы. Горчичная масса представляет собой смесь резинового клея и горчичного порошка в соотношении 1:1 – 1,1:1. Содержание эфирного масла в жмыхе должно быть не менее 1,11%. Резиновый клей помещают в массомешалку, прибавляют просеянный от крупных частиц и посторонних примесей горчичный порошок и перемешивают до получения однородной массы.

Готовую горчичную массу насосом подают на узел для намазывания. Процесс намазывания, сушка и резка выполняются на установке непрерывного действия. Бумага, свернутая в рулон, проходит через зазор между плитой стола и ванной. Проходя под ванной, бумага сверху покрывается слоем горчичной массы толщиной 0,3-0,5 мм, затем поступает в сушильную камеру (время сушки 45 мин., температура воздуха 80°C). Образующаяся в камере паровоздушная смесь с бензином постепенно отсасывается и подается на рекуперацию бензина.

Высушенную ленту разрезают на листорезальной машине на листы размером 75x76x90 см, которые охлаждаются в течение 24 часов, затем листы разрезают на отдельные горчичники и некондиционные отбраковывают.

Существует еще один способ изготовления горчичников, при котором бумажную ленту вначале смазывают раствором каучукового клея, а затем на нее просеивается порошок горчицы, покрывающий тонким и ровным слоем свеженамазанную клейкую поверхность. Впоследствии бумагу пропускают между вальцами, которые уплотняют слой горчицы, и сушат.

Горчичники фасуют в пакеты по 10 штук. Каждый десятый горчичник имеет на одной стороне надпись о способе применения. Пакеты укладываются в пачки по 600 штук и хранят в сухом месте, т.к. в присутствии влаги происходит гидролиз синигрина и горчичники теряют активность. Срок хранения горчичников составляет 8 месяцев.

Стандартизация готовой продукции проводится по количественному содержанию аллилизотиоцианата, которого в горчичниках (100 см²) должно быть не менее 0,0119 г. Горчичник, опущенный в воду на 5-10 сек при температуре 37°C, и приложенный плотно к коже руки, должен вызывать сильное жжение и покраснение кожи не позднее, чем через 5 мин.

В настоящее время выпускают также «Горчичник-пакет», который представляет собой термосваренный пакет из неразмокаемой пористой бумаги с двух или одной стороны и комбинированного материала на бумажной основе с другой стороны. Горчичник-пакет выпускается размером 11x10 см и разделен

на четыре равных пакетика. Каждый пакетик равномерно наполнен горчичной смесью. Общий вид горчичного пакета представлен на рис.18.4.



Рис.18.4. Горчичный пакет

Горчичник-пакет является местнораздражающим средством, действие которого обусловлено рефлекторными реакциями, возникающими в связи с раздражением нервных окончаний кожи. Также горчичники применяют для стимуляции местного кровообращения.

Для производства пакетов на некоторых производствах используются устройства модели ВП-30 , которое представлено на рис.18.5.



Рис.18.5. Устройство модели ВП-30

Высокопроизводительное полуавтоматическое устройство модели ВП-30 предназначено для изготовления четырехшовных пакетов из многослойных материалов с внутренним термосвариваемым слоем. Для обслуживания и эксплуатации устройства не требуется персонал высокой квалификации.

Принцип работы устройства: материал из двух рулонов подается оператором под запаечный узел, после нажатия на педаль происходит запайка про-

дольного шва пакета, поперечного шва общего для двух пакетов и разрезка пакета посередине поперечного шва общего для двух пакетов. Длина пакета регулируется упором или визуальным оператором по рисунку на пленке. Конструкция элементов и узлов позволяет делать не менее 20 циклов в минуту. Устройство может комплектоваться дополнительно: узлом для надреза пакета и датером для простановки даты или другой переменной информации на шве пакета.

Ассортимент горчичников на рынке Украины. Украинский рынок горчичников представлен в основном продукцией Донецкой фармацевтической компании «Сарепта». Свою продукцию эта компания представляет несколькими видами горчичников.



Горчичник-пакет традиционный. В состав данного горчичника входит 100% горчичного порошка высшего сорта; применяется при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и болевых синдромах.

Благодаря уникальному составу срок годности горчичников-пакетов увеличивается до 24-х месяцев и позволяет одному больному использовать горчичник до 3 раз. Удобная форма выпуска предохраняет кожу от прямого контакта с горчичным порошком, поэтому нет необходимости обмывать тело после применения горчичников. Фирма освоила выпуск нового лекарственного средства – горчичников-пакетов активированных, которые предназначены для многократного применения.



Горчичник-пакет активированный.

Применяется для коррекции состояния сердечно-сосудистой системы, при гипертонии, головных болях, болезнях органов дыхания, переутомлении, стрессовых состояниях; в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата: артрозы, артриты, радикулит, остеохондроза позвоночника. Создаваемое ими магнитное поле глубже проникает в органы и ткани, благоприятно воздействует на биологически активные зоны, вследствие чего активизируются саморегулирующие функции организма, улучшается кровообращение. Проведение курса лечения в течение

3-5 дней позволяет повысить сопротивляемость организма к простудным заболеваниям, благоприятно воздействует на нервную систему.



Горчичник-пакет перцовый. Применяется для купирования острого болевого синдрома при радикулите, остеохондрозе, невралгии, миозите.

Также большую долю украинского рынка по выпуску горчичников занимает Борщаговский фармацевтический завод. Однако ассортимент горчичников этого завода ограничивается лишь выпуском стандартных горчичников. Некоторые крупные фармацевтические заводы выпускают горчичники, но по сравнению с «Сарептой», выпуск горчичников и пластырей не является их первоочередным направлением.

18.4. КОЖНЫЕ КЛЕИ ИЛИ ПЛАСТЫРИ ЖИДКИЕ

Жидкие пластыри (*Emplastra liquida*) или кожные клеи – это вязкие жидкости, оставляющие на коже после испарения легколетучего растворителя эластичную липкую прочную пленку. Они чаще применяются как эпидерматические и эндерматические пластыри. В них пластырная пленка образуется за счет пленкообразования при высыхании растворов канифоли, нитроклетчатки (в форме коллодия), перхлорвиниловой и формальдегидной смол в органических растворителях (эфир, этанол, ацетон, реже хлороформ, диметилформамид). Для придания пленке большей эластичности в состав клеев вводят растительные масла, линетол, дибутилфталат, триацетин, цетиловый спирт. Жидкие пластыри выпускают во флаконах и в аэрозольной упаковке. Последние широко используются как стерильный перевязочный материал при стационарном и амбулаторном лечении в гинекологии, дерматологии и хирургии.

Клеи условно подразделяются на коллодиевые клеи, к которым относятся коллодий, коллодий эластичный, мозольная жидкость, жидкость Новикова, коллапласт и микропласт и смоляные – клеол, фурапласт, клей БФ-6, церигель.

Коллодий (*Collodium*). Препарат состоит из: коллоксилина 4,0 части; спирта этилового 96% 20,0 частей; эфира медицинского 76,0 частей. Представляет собой бесцветную или слегка окрашенную в желтоватый цвет, прозрачную или слегка опалесцирующую сиропообразную жидкость с запахом эфира. Со-

держит 4% коллоксилина. Применяется для фиксации хирургических повязок на поверхности кожи и покрытия небольших ран и ссадин.

Приготовление коллодия. В реактор отвешивают необходимое количество спирта. Коллоксилин осторожно измельчают, так как это взрывоопасное вещество (смесь моно- и динитроклечатки целлюлозы), отвешивают и помещают в реактор, смачивая его спиртом, добавляют остальной спирт и отвешенное количество эфира. Оставляют в хорошо закрытом реакторе до полного растворения коллоксилина.

Так как коллоксилин – взрывчатое вещество, то его часто транспортируют в виде безопасного водного студня. При приготовлении пластыря воду из студня вытесняют этанолом, а образующийся при этом алкогель коллоксилина растворяют в эфире. Коллодий выпускается во флаконах по 5 и 15 мл. Применяется для закрепления на коже хирургических повязок и покрытия небольших ран и ссадин.

Контроль качества готовой продукции проводят на чистоту. Для этого к 5 мл препарата добавляют 20 мл воды, взбалтывают и отфильтровывают от образовавшегося осадка. Фильтрат должен иметь нейтральную реакцию. Сухого остатка должно быть от 3,8 до 4,2%.

Коллодий эластичный (*Collodium elasticum*) – коллодий, к которому добавлено 3% касторового масла в качестве пластификатора.

Мозольная жидкость (*Liquor ad clavos*) содержит в своем составе кислоты салициловой 1 часть; 96% этанола 1 часть; коллодия 8 частей; бриллиантового зеленого 0,01 части.

Жидкость Новикова (*Liquor Novicovi*) содержит танина 2 части; бриллиантового зеленого 0,2 части; 96% этанола 0,2 части, масла касторового 0,5 части и коллодия 20 частей. Применяется для обработки ссадин и трещин.

Коллапласт (*Collaplastum*) – 5% раствор масла касторового в коллодии.

Микропласт (*Microplastum*) представляет собой 1% раствор левомицетина в коллапласте.

Смоляные клеи представлены клеолом, фурапластом, клеем БФ-6, церигелем.

Клеол (*Cleolum*) состоит из канифоли 45,0 частей; спирта этилового 95% 37 частей; эфира медицинского 17,0 частей; масла подсолнечного 1,0 часть.

Клей представляет собой прозрачную клейкую густоватую жидкость желтовато- или красновато-бурого цвета с запахом эфира, слабокислой реакции. Применяется для фиксации хирургических повязок на поверхности кожи.

Приготовление клеола. В реактор отвешивают необходимое количество спирта. Канифоль измельчают, отвешивают и упаковывают в марлевый мешок, который подвешивают в реактор со спиртом для растворения канифоли (гравитационный способ). К полученному раствору добавляют отвешенное количество подсолнечного масла и эфира, растворяют при перемешивании. Раствор отстаивают в течение суток и фильтруют. Разливают во флаконы по 50,0 мл. Стандартизацию препарата проводят по кислотному числу (60-93) и сухому остатку (45-54%).

Фурапласт (с перхлорвинилом) (*Furaplastum cum Perchlorvinilo*) содержит фурацилина 0,25 части, смолы перхлорвиниловой 100 частей (пленкообразователь), диметилфталата 25 частей (пластификатор), ацетона 400 частей, хлороформа 475 частей. Представляет собой жидкость светло-желтого цвета сиропообразной консистенции с запахом хлороформа. Выпускается в склянках оранжевого стекла по 50 мл. Применяется для обработки мелких травм кожи с образованием эластичной пленки, устойчивой к воздействию воды.

Церигель (*Cerigrum*) содержит поливинилбутирала 4 части; цитилпиридиния хлорида 0,2 части; спирта этилового 96% 100 частей. Клей представляет собой бесцветную опалесцирующую, несколько вязкую жидкость с запахом спирта. Применяется для образования пленки на руках хирурга и медицинского персонала перед операциями и медицинскими манипуляциями при заготовке крови, производстве бактериальных препаратов и кровезаменителей. Пластырь обладает значительной антибактериальной активностью. Выпускается в стеклянных флаконах по 400 мл. Хранят жидкие клеи в хорошо закупоренных флаконах, в прохладном защищенном от света месте, вдали от огня.

Клей БФ-6. 20% этанольный раствор синтетической формальдегидной смолы из группы резолов. В качестве пластификатора содержит поливинилбутираль (бутвар). Выпускается во флаконах по 10 и 20 мл. Применяется для обработки ссадин и трещин, фиксирования повязок.

18 5. ПЛЕНКИ И ГУБКИ

В современной медицине используется группа препаратов, которые можно условно отнести к пластырям – это гемостатические и ранозаживляющие препараты, изготовленные из тканей животных в виде пленок и губок.

Пленка фибринная изогенная (*Membranula fibrinosa isogena*) представляет собой фибрин, полученный из фибриногена плазмы крови человека и пропитанный раствором глицерина. Оказывает гемостатическое действие, способствует регенерации тканей и заживлению ран. Губка, оставленная в организме, рассасывается. Выпускается в виде пленки в стерильных стеклянных пробирках.

Губка фибринная изогенная (*Spongia fibrinosa isogena*) – пористый фибрин, получаемый из плазмы крови человека. По внешнему виду представляет собой сухую пористую массу белого или кремового цвета, размером 2х2х1 или 6х2х1 см. Применяется местно для гемостаза при травмах и операционных кровотечениях. Рассасывается в ранах. Выпускается в стерильных стеклянных флаконах.

Губка гемостатическая коллагеновая (*Spongia haemostatica collagenica*) готовится из 2% раствора коллагена с добавлением фурацилина и борной кислоты. Сухая пористая масса желтого цвета в форме пластин, мягкой эластической консистенции, хорошо впитывающая жидкость. Оказывает гемостатическое и антисептическое действие, стимулирует регенерацию тканей. Выпускается в виде пластин размером 5х5 или 10х10 см, упакованные в пакеты из полиэтилена.

Пленка «Облекол» (*Membranula “Oblecolum”*) представляет собой пластины из коллагена с добавлением 1:100 масла облепихового. Применяют наружно для лечения ран. Выпускают пластины размером 5х5 или 10х10 см в полиэтиленовых пакетах.

Губка желатиновая (*Spongia gelatinosa*) готовится из специально обработанного желатина пищевого. Представляет собой сухую пористую массу белого цвета. Оказывает гемостатическое действие. Выпускается в расфасовке по 0,6 г.

Губка антисептическая с канамицином (*Spongia antiseptica cum Kanamycino*) – сухая пористая масса желтоватого цвета. Содержит желатин с добавлением канамицина сульфата, фурацилина, кальция хлорида. Оказывает гемостатическое и противомикробное действие. Выпускается в виде кусков

массой 0,5-0,7 г в прозрачной бумаге и поливинилхлоридных пакетах; по 10 гудок в упаковке.

18.6. НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПЛАСТЫРЕЙ

В настоящее время ведется активный поиск новых путей введения лекарственных веществ и усовершенствование уже созданных препаратов. Одним из перспективных путей введения БАВ является чрескожный или перкутанный.

Перкутанный способ введения лекарства, т. е. назначение лекарств через неповрежденную кожу, ранее использовался только в крайних случаях из-за практической непроницаемости ее в отношении большинства ЛВ. Однако путем применения ускорителей всасывания – поверхностно-активных веществ – солюбилизаторов, а также специальных обработок кожи (горячие компрессы, припарки) нередко удается ввести через неповрежденную кожу достаточные для лечебного воздействия дозы лекарственных веществ.

После открытия в 1964 г. явления резкого усиления всасывания кожными покровами различных лекарственных веществ в присутствии диметилсульфоксида (ДМСО) перкутанный способ введения лекарств в организм приобрел большую значимость. Получен ряд лекарственных форм для перкутанного назначения препаратов некоторых гормонов, витаминов, ферментов, антибиотиков. Однако перкутанный путь введения используется практически для локального (местного) воздействия на патологический процесс.

Перспективным направлением дальнейшего развития и совершенствования в области производства пластырей является также разработка трансдермальных терапевтических систем. Вопросы их создания и производства изложены в главе 22 «Достижения и перспективы развития фармацевтических технологий».

ГЛАВА 19. ПРЕПАРАТЫ, НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ. СПРЕИ. МЕДИЦИНСКИЕ ПЕНЫ

19.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЭРОЗОЛЕЙ

Аэрозоли (греч. *aēr* – воздух + лат. *solutio* – раствор) – дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы. Широко распространены в природе (туманы, облака, дымы, почвенная, вулканическая, растительная пыль и др.); образуются и в процессе производственной деятельности человека при получении, переработке и применении различных материалов.

Первое применение упаковок под давлением относится к концу XVII века, когда в продаже начали появляться газированные смеси. Русский химик М.С. Цвет (1872-1919) пользовался собственным приспособлением для получения аэрозольной струи. Первые патенты на устройства для получения аэрозоля были выданы в Норвегии и США – авторы предложили применять хлорметил и хлорэтил в металлических или стеклянных упаковках. В 1933-1934 гг. в США были выданы патенты на применение галоидных углеводородов в огнетушителях.

Однако настоящее развитие производства аэрозолей относится к 1941 году, когда во время второй мировой войны в США были запатентованы упаковки под давлением, так называемые, «бог-бомб», содержащие смеси фторводородов, хлорводородов и инсектицидов. С этого времени начался бурный рост промышленного производства аэрозолей.

В настоящее время во всех отраслях производства используется принцип аэрозольной упаковки для распыления жидкостей, порошков, пен, паст, кремов и др. Значительную долю среди них занимают препараты санитарно-гигиенического назначения: шампуни, средства для уничтожения бытовых насекомых, репелленты, дезодоранты, косметические средства и ветеринарные препараты.

В нашей стране аэрозоли, входящие в ассортимент бытовой химии, начали выпускаться с 1959 года. Промышленное производство фармацевтических аэрозолей впервые было организовано в Украине на Опытном заводе ГНЦЛС. В 1969 году была выпущена первая промышленная партия препарата «Ингалипт». В настоящее время в Украине производство аэрозолей освоено на заво-

дах «Стома» и на ФК «Здоровье» (г. Харьков). Основным разработчиком препаратов этой группы являлась лаборатория медицинских аэрозолей ГНЦЛС (руководитель – проф. Башура Г.С.). Здесь было разработано около 20 аэрозольных препаратов («Ливиан», «Каметон», «Камфомен», «Гипозоль» и др.) и заложены основы дальнейшего развития этого направления.

Термин «аэрозоль» относится ко всем аэродисперсным системам, если их рассматривать с точки зрения физической химии. В фармации аэрозоль – это лекарство, находящееся в герметичном баллоне под давлением. А с медицинской точки зрения это способ применения лекарства, действие которого проявляется в распылении дисперсных систем.

Широкая популярность применения лекарственных препаратов, находящихся под давлением, определяется рядом преимуществ:

1. Применение аэрозолей обеспечивает удобство, эстетичность, гигиеничность, быстроту и эффективность лечения.
2. Аэрозолям присуща высокая эффективность действия при сравнительно малых затратах лекарственных веществ.
3. Обеспечивается точность дозирования лекарства с помощью дозирующих устройств.
4. Аэрозольный баллон герметически закрыт, что исключает любые загрязнения лекарственного препарата извне.
5. Аэрозольный баллон защищает препарат от высыхания, действия света и влаги.
6. На протяжении всего срока годности аэрозоли сохраняют свою стерильность.
7. При большом числе манипуляций сокращается количество обслуживающего персонала.

Аэрозолям присущи некоторые недостатки:

- сравнительно высокая стоимость;
- возможность взрыва баллона при ударе или воздействии высокой температуры;
- загрязнение воздуха помещения лекарственными препаратами и пропеллентами при манипуляциях.

Однако, несмотря на недостатки, применение аэрозолей считается прогрессивным явлением в медицинской практике.

19.2. КЛАССИФИКАЦИЯ АЭРОЗОЛЕЙ

Государственная Фармакопея Украины дает четкое определение аэрозолям: «Препараты, находящиеся под давлением – это лекарственные средства, находящиеся в специальных контейнерах под давлением газа и содержат одно или более действующих веществ. Данные лекарственные средства при выходе из контейнера при нажатии на клапанно-распылительную систему представляют собой аэрозоль (дисперсию твердых или жидких частиц в газе, размер которых зависит от назначения лекарственного средства), жидкость, мягкую пену или пленку. Давление, необходимое для выхода лекарственного средства из контейнера, обеспечивают соответствующие пропелленты. Лекарственные средства, находящиеся под давлением, представляют собой раствор, эмульсию или суспензию. Они предназначены для местного нанесения на кожу, слизистые оболочки или для ингаляций. В состав лекарственных препаратов могут входить такие вспомогательные вещества, как солюбилизаторы, суспендирующие вещества, эмульгаторы, растворители, а также скользящие вещества, предотвращающие засорение клапана».

К препаратам, находящимся под давлением, относятся и *спреи*. В отличие от аэрозолей давление, необходимое для выхода содержимого, достигается с помощью механического распылителя насосного типа (пульверизатора) или за счет физической силы сжатия полимерного баллона. По сравнению с аэрозолями спреи являются более грубодисперсными системами.

Лекарственные аэрозоли подразделяются на ***фармацевтические*** и ***медицинские***.

Фармацевтические аэрозоли – это готовая лекарственная форма, состоящая из баллона, клапанно-распылительной системы и содержимого различной консистенции, способного с помощью пропеллента выводиться из баллона. В состав аэрозоля входят лекарственные, вспомогательные вещества и один или несколько пропеллентов.

По назначению фармацевтические аэрозоли разделяют на ингаляционные, отоларингологические (назальные и ушные), дерматологические, стоматологические, проктологические, гинекологические, офтальмологические, специального назначения (диагностические, перевязочные, кровоостанавливающие и др.).

В зависимости от системы клапана аэрозоли подразделяют на дозированные и недозированные.

Медицинские аэрозоли – это аэрозоли одного или нескольких лекарственных препаратов в виде твердых или жидких частиц, полученные с помощью специальных стационарных установок и предназначенные, главным образом, для ингаляционного введения.

19.3. УСТРОЙСТВО АЭРОЗОЛЬНОЙ УПАКОВКИ



Для перевода лекарственных веществ в аэрозольное состояние используются упаковки, находящиеся под давлением. Схема устройства аэрозольной упаковки приведена на рис. 19.1.

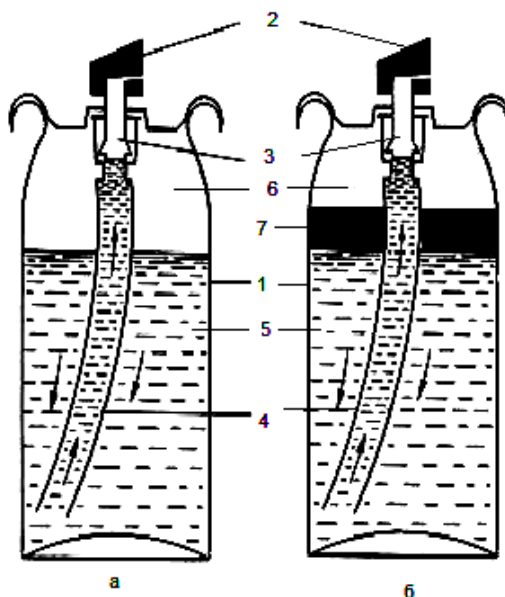


Рис. 19.1. Устройство аэрозольной упаковки:

а – двухфазная система; б – трехфазная система

1 – баллон; 2 – распылитель; 3 – клапан; 4 – сифонная трубка;
5 – раствор лекарственного вещества; 6 – пары пропеллента; 7 – пропеллент

Аэрозольная упаковка герметически закрыта и состоит из баллона, клапанно-распылительной системы, лекарственного средства и пропеллента. Выдача (эвакуация) содержимого из баллона производится по сифонной трубке к отверстию штока клапана с помощью пропеллента.

19.3.1. Аэрозольные баллоны

В зависимости от материала, из которого изготовлены баллоны, их подразделяют на несколько групп: *металлические, стеклянные, пластмассовые и комбинированные*. Каждый вид баллонов имеет свои недостатки и преимущества. При их использовании учитывают в основном индифферентность материала, доступность материалов для их изготовления, стоимость, а также возможность упаковки в них тех или иных продуктов.

Вместимость упаковок может быть различной: от 3 мл до 3 л, кроме стеклянных, вместимость которых ограничена 300 мл.

Металлические баллоны изготавливают чаще всего из алюминия, внутреннюю поверхность которых покрывают защитными лаками. Для этих целей применяют различные полимерные материалы, антикоррозионные лаки или сополимеры. По конструкции металлические баллоны различают *моноблочные, двухдетальные и трехдетальные*.

Трехдетальные баллоны появились одними из первых и в настоящее время получили широкое распространение. Они состоят из жестяного корпуса с продольным поясом или сварным швом, дна и крышки из жести, привальцованных к корпусу двойным швом с применением для герметизации уплотнительной массы. Баллоны со сварным швом несколько дороже, чем с поясом, но имеют некоторые преимущества – большую прочность, возможность изготовления из черной жести. Максимальный объем – 650 мл.

Двухдетальные баллоны более прочны и герметичны, чем трехдетальные. Бесшовный корпус таких баллонов изготавливают либо из листовой жести методом глубокой вытяжки, либо из алюминиевой плоской заготовки методом ударного выдавливания. Максимальный объем таких баллонов составляет 900 мл.

Моноблочные алюминиевые баллоны наиболее приемлемы для аэрозольных упаковок. Максимальный объем таких баллонов – 1360 мл, хотя имеются баллоны и объемом 2040 мл. Алюминий обладает рядом положительных свойств: не имеет запаха, вкуса, нетоксичен, практически стерилен, противо-

стоит коррозии. Это позволяет его использовать в качестве материала для упаковки пищевых продуктов, химических веществ и фармацевтических препаратов. Преимуществами моноблочного баллона перед двух- и трехдетальными являются: бесшовность конструкции; высокая прочность; высокое сопротивление коррозии; высокая атмосферостойкость; легкость упаковок; возможность изготовления баллонов большой емкости; большие возможности получения эстетичного внешнего вида.

Моноблочные аэрозольные баллоны изготавливают из алюминиевых заготовок (рондоли) с содержанием алюминия 99,5% чистоты. Формирование цилиндра осуществляется путем выдавливания его из рондолей методом холодного прессования на специальном оборудовании. Далее следует обрезание цилиндра до требуемой длины и шлифование его.

Для достижения исключительной чистоты перед нанесением внутреннего и наружного покрытия осуществляется мойка баллонов. Следующий этап – нанесение на внутреннюю поверхность баллонов слоя защитного лака (Ероху-phenol золотой, Ероху-phenol пигментированный и Mikoflex), который подбирается в зависимости от того, какой продукт будет помещен в баллоны. На внешнюю поверхность баллона наносится белый грунт (базовое покрытие), после чего баллоны шлифуются и полируются.

На наружной поверхности баллонов осуществляется печать методом литографии с возможностью нанесения на баллоны максимально до 7 цветов. После нанесения на баллоны литографии внешняя поверхность баллона покрывается защитным лаком, который может быть глянцевый, матовый или смешанный.

Формирование горловины является заключительным этапом в производстве баллонов, которое происходит на специальных многошпиндельных конусообразующих автоматах. Благодаря сочетанию различных вариантов плеча и горловины возможно достижение до 30 вариантов окончательного внешнего вида баллонов. Оформление края горловины баллонов возможно в двух вариантах – обечайка и обечайка с фаской.

Большинство лекарственных веществ и многие парфюмерно-косметические продукты не могут быть внесены в металлические баллоны. Для упаковки этих веществ должны использоваться более инертные материалы.

Стеклянные баллоны изготавливают из нейтрального стекла марки НС-1 и НС-2. При изготовлении стеклянных баллонов необходимо учитывать два

основных условия: баллоны должны выдерживать избыточное внутреннее давление, оказываемое пропеллентом (не менее 20 атм) и должны обладать прочностью на удар. Для обеспечения безопасности обращения со стеклянными аэрозольными баллонами их покрывают эластичными пленками, которые в случае разрушения баллона удерживают осколки в оболочке.

Кроме того, стеклянные баллоны должны обладать химической и термической стойкостью, низким значением внутреннего напряжения стекла, иметь равномерную толщину стенок, дна и минимум плоских поверхностей.

Изготовление стеклянных баллонов производится на автоматических высокопроизводительных стеклоформирующих машинах. Процесс их производства связан с двойным отжигом в горизонтальных печах с температурным максимумом 640-650°C для устранения или ослабления остаточных внутренних напряжений стекла. После формовки стеклянные баллоны покрывают полиэтиленовым или поливинилхлоридным защитным покрытием.

В настоящее время также применяется большой ассортимент **пластмассовых баллонов** из полипропилена, нейлона, полиэтилена, полиформальдегида, дельрина, целкона и др. Но, несмотря на целый ряд преимуществ, пластмассы обладают проницаемостью для некоторых веществ и пропеллентов и плохо сохраняют свою форму при большом внутреннем давлении.

Пластмассовые аэрозольные баллоны изготавливают методом вакуумформовки (моноблочные) или литья под давлением (двухдетальные) на формовочных или литьевых машинах.

19.3.2. Клапанно-распылительные устройства

Назначение аэрозоля, состояние содержимого баллона, его консистенция, состав и путь введения требуют применения различных, в каждом случае, строго определенных типов клапанно-распылительных систем. Клапан аэрозольной упаковки должен обеспечивать ее герметичность при давлении в баллоне до $2 \cdot 10^6$ Па и эвакуацию препарата из баллона.

Имеется много конструкций клапанных устройств. Их классифицируют по *конструкции механизма запираения, принципу действия, способу крепления на баллоне и назначению.*

По конструкции механизма запираения клапаны делятся на:

ПРЕПАРАТЫ, НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ. СПРЕИ. МЕДИЦИНСКИЕ ПЕНЫ

- клапаны, в которых запираение осуществляется за счет сдвига штока с отсекающим радиальным отверстием через уплотнительную манжету в осевом направлении;
- клапаны, в которых запираение происходит за счет деформации специального резинового уплотнения (кольца);
- клапаны, в которых запираение происходит за счет плотного прилегания двух поверхностей со смещенными отверстиями

По принципу действия их делят на группы:

- пружинные, действующие при нажатии на распылительную головку вертикально вниз (пружинные, в свою очередь, делят на одноразовые и многократные; непрерывные и дозирующие);
- качательные беспружинные, действующие при нажатии на распылительную головку сбоку;
- клапаны с винтовым вентилем.

По способу крепления на баллоне:

- закрепляющиеся в стандартном отверстии баллона путем разжима вертикальных стенок корпуса клапана под бортик горловины баллона специальным цанговым устройством (для металлических баллонов);
- закрепляющиеся на горловине баллона путем завальцовки корпуса клапана или капсулы на специальных стенках (для стеклянных и пластмассовых баллонов);
- клапаны, навинчивающиеся на горловину сосуда (для крупных баллонов многократного использования).

По способу эвакуации содержимого клапаны делятся на клапаны непрерывного действия и клапаны дозирующего действия, которые в свою очередь делятся на:

- *клапаны стандартные* – применяющиеся для эвакуации продуктов парфюмерно-косметической, химической, фармацевтической, пищевой промышленности, товаров кожгалантереи и т.д.
- *клапаны универсальные* – распыляющие содержимое под любым углом, которые применяются для эвакуации продуктов химической и парфюмерно-косметической промышленности.

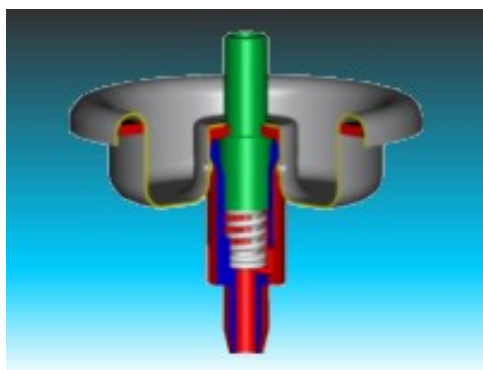
ПРЕПАРАТЫ, НАХОДЯЩИЕСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ. СПРЕИ. МЕДИЦИНСКИЕ ПЕНЫ

– клапаны *реверсионные* – распыляющие содержимое только в перевернутом положении и применяются в основном для эвакуации продуктов фармацевтической промышленности.

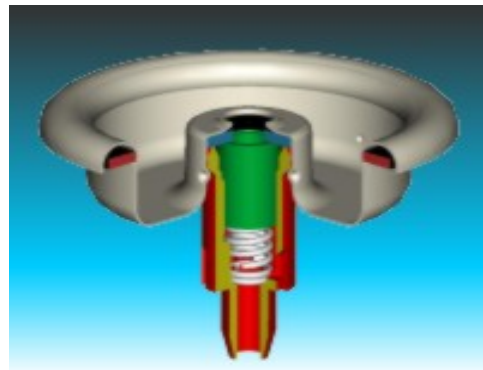
По назначению клапаны классифицируют:

- стандартные для жидких продуктов;
- для пен;
- для вязких продуктов;
- для порошков и суспензий;
- клапаны специального назначения;
- дозирующие клапаны.

Наиболее распространенный или, как его принято называть, стандартный аэрозольный клапан бывает двух типов – «папа» и «мама».

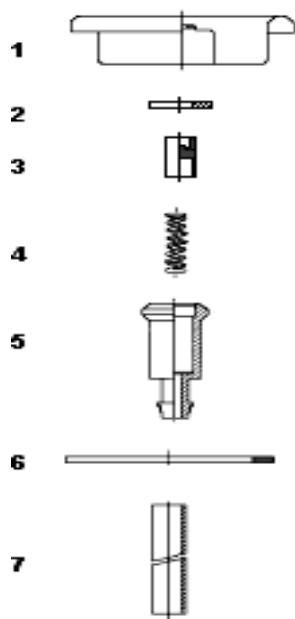


Клапан типа «папа»



Клапан типа «мама»

На рисунке 19.2 изображено строение стандартных клапанов.



1. Корпус клапана
2. Внутренняя прокладка
3. Запор (шток)
4. Пружина
5. Наконечник (карман)
6. Внешняя прокладка
7. Заборная сифонная трубка

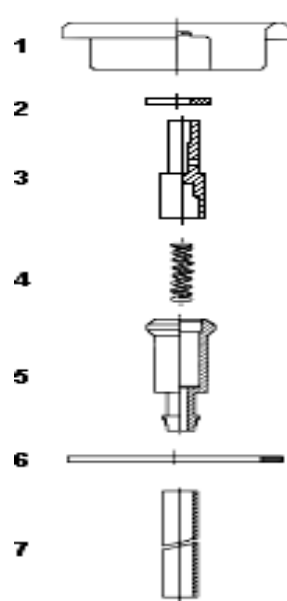


Рисунок 19.2. Строение клапана

Принцип действия аэрозольного клапана. Клапан приводится в действие нажатием на распылительную головку вертикально вниз. Вместе с головкой движется вниз шток (3), сжимая пружину (4). Отверстие в штоке выходит из-под резиновой прокладки (2) в полость кармана корпуса (5), заполненного продуктом. В это отверстие устремляется продукт и через полость штока направляется в головку для распыления. При освобождении головки пружина поднимает шток вверх и действие клапана прекращается.

Корпус клапана служит для сборки и последующего крепления его на баллон. Корпуса клапанов изготавливаются из жести, нержавеющей стали, алюминия. Деталь изготавливается штамповкой в 5-6 операций. Для предохранения от коррозии и в декоративных целях корпуса клапанов покрывают защитным лаком или гальваническим покрытием (хромирование или никелирование).

Карман (наконечник) — в аэрозольных клапанах, имеющих пружину, служит гнездом для пружины и удерживает вместе детали клапана за исключением распылительной головки. Сифонная трубка также вставляется в карман или надевается на него. Обычно эта деталь выполняется из капрона, нейлона или полиэтилена низкого давления.

Шток (запор) — может иметь самую разнообразную конструкцию. Конструкция зависит от клапана в целом и от распылительной головки в частности. Внутренняя полость штока служит для подачи продукта в распылительную головку, для этого в штоке имеется отверстие. Изготавливается шток из пластмассы (нейлон, полиэтилен) или из металла.

Пружина — возвращает шток с распылительной головкой в первоначальное положение, т. е. закрывает клапан. Пружина изготавливается из пружинной проволоки (обычной и нержавеющей).

Резиновые прокладки (внутренняя и внешняя). В клапане, как правило, их две. Одна предназначена для герметизации места сопряжения штока с отверстием в корпусе клапана и одновременно служит ниппелем, закрывающим или открывающим клапан. Когда боковое отверстие в штоке находится выше ниппеля, клапан закрыт, если отверстие путем нажатия на распылительную головку сместить ниже ниппеля, продукт пойдет в полость штока и дальше в распылительную головку. Изготавливается данная прокладка из различных полимерных материалов (неопрен, буна, бутил, витон) в зависимости от природы химиче-

ских веществ, с которыми будет контактировать данная деталь в период ее использования в составе аэрозольного баллона.

Резиновая прокладка (ниппель), с помощью которой закрывается клапанный шток, имеет решающее значение в клапане. Требования к точности изготовления ниппелей на всех зарубежных заводах очень жесткие. Строго должны быть выдержаны диаметры самой прокладки и отверстия.

Вторую резиновую прокладку ставят в месте запрессовки кромки корпуса клапана на горловине баллона.

Сборка клапана производится следующим порядком: в карман вставляется пружина и шток с надетым на него ниппелем, затем все эти детали вставляются в гнездо корпуса клапана и в специальном цанговом устройстве станка обжимаются. После этого на хвостовик кармана клапана надевается сифонная трубка. Сборка клапана осуществляется на автоматическом и полуавтоматическом оборудовании.

В последние годы многими фирмами предлагаются аэрозольные упаковки, не содержащие пропеллентов. Выдача содержимого происходит сжатым воздухом с помощью микронасоса (механическим пульверизатором), навинчивающегося на горловину баллона и создающего давление воздуха в баллоне до 5 атм. (рис. 19.3). Тонкодисперсную струю в таких случаях получают при сочетании высокого гидравлического давления, развиваемого насосом, с малым проходом сечения клапанов (для этого используют лазерные технологии).

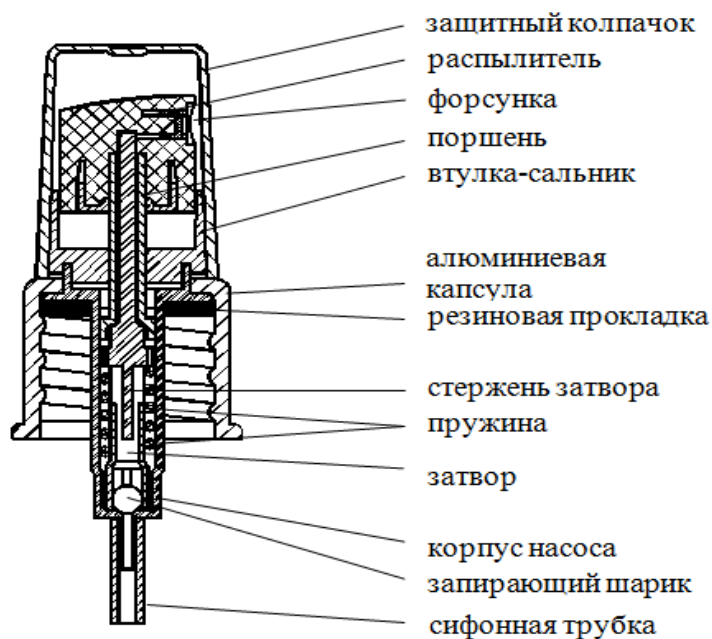


Рисунок 19.3. Устройство пульверизатора

В настоящее время применение таких упаковок эффективно не для всех препаратов. Для распыления суспензий с высоким содержанием твердых веществ, пленкообразующих препаратов, пен и др. подобные насосы непригодны.

Насосы (помпы) состоят из большого количества деталей, нежели клапаны, поэтому технологический процесс производства насосов сложнее и требует большее количество операций. Отличительной особенностью насосов является то, что клапаны применяются в том случае, когда эвакуация содержимого баллонов происходит за счет пропеллента (газа), а при использовании насосов – за счет разряжения, создаваемого при надавливании на шток насоса.

В отличие от клапанов, закрепление которых происходит на горловине баллонов вальцовкой (обжатием), насосы могут быть изготовлены не только для закрепления на горловине вальцовкой, но и для навинчивания или защелкивания. В этом случае упаковкой для продукции могут быть различные пластиковые или стеклянные флаконы.

Составной частью клапанно-распылительной системы являются **распылители (насадки)**, которые предназначены для приведения клапана в действие и для распыления лекарства. Они могут быть различной конструкции в зависимости от того, какое агрегатное состояние должно иметь лекарство и каков путь его введения.

Распылители должны обеспечивать: полное сопряжение клапана со штоком, чтобы исключить подтекание лекарственного средства при нажатии штока; образование аэрозоля требуемой дисперсности; необходимые пути введения лекарственного средства.

Для получения аэрозолей с достаточно большим или малым размером частиц в распылители вставляют дополнительные металлические или пластмассовые форсунки для механического дробления выходящего из упаковки лекарства. Регулируя калиброванные отверстия в определенных пределах можно получить высококачественное распыление лекарств.

19.4. ПРОПЕЛЛЕНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АЭРОЗОЛЬНОЙ УПАКОВКЕ

Важное значение для выдачи аэрозольного продукта имеют рассеивающие или эвакуирующие газы, с помощью которых внутри сосудов создается давление. Эти газы называются **пропеллентами**.

Пропелленты классифицируются по *величине давления насыщенных паров*, по *агрегатному состоянию* при нормальных условиях и по *химической природе*.

В зависимости от давления насыщенных паров их делят на две группы: **основные**, способные создавать самостоятельно давление не менее 2 атм. и **вспомогательные** – создающие давление менее 1 атм.

По агрегатному состоянию они подразделяются на три группы:

1. Сжиженные газы:

- а) фторорганические соединения (хладоны или фреоны);
- б) углеводороды пропанового ряда (пропан, бутан, изобутан);
- в) хлорированные углеводороды (винил- и метилхлорид и др.).

2. Сжатые (трудносжижаемые) **газы** (азот, оксиды азота, диоксид углерода).

3. Легколетучие органические растворители (метиленхлорид, этиленхлорид и др.).

В технологии фармацевтических аэрозолей достаточно часто применяются сжиженные газы – хладоны 11, 12, 114.

Хладоны (фреоны), насыщенные фторуглероды или полифторуглеводороды (часто содержат также атомы Cl, реже – Br). Их торговые названия состоят из фирменного названия (в России – хладон, в США – фреон, по международному стандарту – буква R) и цифрового обозначения, в котором первая цифра – число атомов углерода минус единица (для соединений метанового ряда эта цифра опускается), вторая – число атомов водорода плюс единица, третья – число атомов фтора (если число атомов фтора больше 9, то ставится дефис и далее цифра, указывающая на число атомов фтора в молекуле), например дифторхлорметан CHF_2Cl называется хладоном 22, декафторбутан C_4F_{10} -хладоном 31-10. Для хладонов содержащих атомы брома, ставится буква B и цифра, показывающая число атомов брома, например, дифторхлорбромметан CF_2ClBr называется хладоном 12B1. Для циклических хладонов перед цифровым обозначением ставится буква C, например перфторциклобутан наз. Хладоном C318. При наличии изомеров цифровое обозначение соответствует наиболее симметричному соединению (наименьшая разность масс левой и правой частей молекулы), а у последующих, все более несимметричных, добавляются буквы a, b, c и т. д., например 1,1,1-трифторэтан

называется хладоном 143а. При наличии двойной связи в молекуле в качестве четвертой цифры используют единицу.

В связи с влиянием на стратосферный озон их применение уменьшается. Ввиду этого ведутся разработки новых, экологически безопасных хладонов (типа 123, 134 и др.), обладающих необходимыми эксплуатационными свойствами и легко разрушающихся в атмосфере с образованием малоактивных веществ.

По физико-химическим свойствам хладоны – газообразные или жидкие вещества, растворимы в органических растворителях, плохо или практически не растворимы в воде; некоторые из них образуют кристаллогидраты. Основные физико-химические свойства хладонов приведены в таблице 19.1.

Насыщенные парафиновые углеводороды по сравнению с хладами стабильны в водных средах и легче воды, поэтому их выгодно применять для распыления препаратов на водной основе. Благодаря небольшой плотности пропана и бутана для заполнения аэрозольного баллона их требуется значительно меньше, чем хлада. Однако горючесть этих сжиженных газов не позволяет им соперничать в препаратах на основе органических растворителей.

Сжатые газы отличаются от сжиженных не только агрегатным состоянием, но и свойствами. Давление сжатых газов значительно меньше зависит от температуры. Однако давление в баллоне по мере расходования продуктов падает, что может привести к неполному израсходованию содержимого. Сжатые газы обычно практически нерастворимы или отличаются весьма ограниченной растворимостью. Поэтому в последние годы проводятся исследовательские работы в области повышения растворимости сжатых газов.

Количество сжатого газа, необходимого для выдавливания содержимого упаковки, незначительно. Поэтому такие упаковки очень чувствительны к утечке газа, вызванной либо недостаточной герметичностью, либо неосторожным обращением. Для устранения данного недостатка разработаны аэрозольные упаковки с разветвленными или опрокидывающимися сифонными трубками, предотвращающими выдачу препарата в перевернутом положении. Пропелленты этой группы не горючи, дешевы, не оказывают агрессивного влияния на металлические и полимерные материалы.

Таблица 19.1.

Физико-химические свойства хладонов

Соединение	Мол. м.	Т. пл., °C	Т. кип., °C	d_4^1 , (°C)	n_d^1 (°C)	$t_{\text{крит.}}$, °C	$d_{\text{крит.}}$, кг/м ³	$P_{\text{крит.}}$, МПа	$\Delta H_{\text{исп.}}$ при Т. кип., кДж/моль	C_v , кДж/кгК	Давление пара, МПа (20 °C)
Хладон 11 CFC1_3	137,37	-110,45	23,65	1,476 (25)	1,3824 (20)	198,0	570,2	4,370	24,97	0,872	0,0889
Хладон 12 CF_2Cl_2	120,91	-155,95	-29,74	1,442 (-15)	1,2950 (20)	112,0	579,1	4,119	20,01	0,972	0,5665
Хладон 12B1 CF_2ClBr	165,36	-159,5	-4,0	1,880 (21)		153,7	741,0	4,252	22,26	—	0,2345
Хладон 12B2 CF_2Br_2	209,82	-141,1	24,2	2,288 (15)	1,399(12)	198,85	866,4	4,335	24,86	1,034	0,0850
Хладон 13 CF_3CI	104,46	-181,0	-81,5	1,298 (-30)	1,1990(-73,3)	28,8	582,4	3,878	15,43	0,851	3,186
Хладон 13B1 CF_3Br	148,91	-174,7	-57,8	1,538 (25)	1,238(25)	66,9	770,0	3,946	17,62	0,872	1,430
Хладон 14 CF_4	88,00	-183,6	-128,0	1,638 (-133)	1,151 (-73,3)	-45,65	625,0	3,745	11,76	1,231	—
Хладон 21 CHFC1_2	102,92	-127,0	8,7	1,4256 (25)	1,3602 (25)	178,5	528,0	5,190	24,61	1,073	0,1531
Хладон 22 CHF_2Cl	86,47	-157,4	-40,85	1,4909 (-69)	1,2670(20)	96,13	512,8	4,986	20,19	1,110	0,9097
Хладон 23 CHF_3	70,01	-155,15	-82,2	—	1,215 (-73,3)	25,85	525,0	4,82	16,75	—	4,193
Хладон 112 $\text{CF}_2\text{Cl}_2\text{CFC1}_2$	203,83	26,0	92,8	1,634 (30)	1,4115(26)	285,5	550,0	3,51	30,88	—	0,0236*
Хладон 112a $\text{CF}_2\text{ClCC1}_3$	203,83	40,5	92	1,649 (20)		278,0	573,0	3,34	30,57	—	0,0240*
Хладон 113 $\text{CF}_2\text{ClCFC1}_2$	187,38	-36,6	47,5	1,582 (20)	1,3588 (20)	214,3	574,5	3,406	26,81	0,947	0,0364
Хладон 114 $\text{CF}_2\text{ClCF}_2\text{Cl}$	170,92	-94	3,55	1,470(20)	1,2865 (25)	145,7	580,0	3,27	22,91	0,927	0,1834
Хладон 114B2 $\text{CF}_2\text{BrCF}_2\text{Br}$	259,82	-110,5	47,5	2,18(20)	1,3708 (20)	214,15	790	3,358	2,6,66	—	0,0370
Хладон 115 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CI}$	154,47	-106	-38,97	*,6914(-76)	1,2678 (-42,2)	80,0	592,3	3,123	19,41	—	0,7909
Хладон 123 CF_3CHCl_2	-152,93	-107	27,1	1,475 (15)	1,3332 (15)	182,0	533	3,56	25,59	—	0,0778
Хладон 124a $\text{CF}_2\text{ClCHF}_2$	136,48	-117	-12,0			126,7	521	3,47	21,59	—	0,3154
Хладон 134 CF_2HCHF_2	102,03	—	-22,5	—	—	110,25	477	3,77	—	—	0,4737
Хладон 142в CF_2ClCH_3	100,49	-130,8	-9,2	1,120 (25)	—	136,45	459,0	4,138	22,57	—	0,2904
Хладон 143a CF_3CH_3	84,04	-111,3	-47,6	0,924 (30)	—	73,1	445	4,П	19,88	—	1,187
Хладон 152a CHF_2CH_3	66,05	-117	-24,5	1,004 (-25)	1,3011 (-72)	113,5	365,0	4,491	21,88	—	0,5267
Хладон 218 $\text{CF}_3 \text{CF}_2 \text{CF}_3$	188,02	-148,3	-36,8	1,350 (20)	—	71,9	628	2,677	20,26	—	0,7631
Хладон C318 $\text{CF}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_2$	200,03	-41,4	6,0	1,5341 (20)	1,217 (25)	115,22	616	2,778	22,31	—	0,2655

* При 50°C

19.5. ВИДЫ АЭРОЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

Исходными веществами для приготовления лекарств, находящихся под давлением служат различные действующие и вспомогательные вещества, которые позволяют выдавать их из упаковки в различных видах дисперсных систем, в соответствии с их назначением.

19.5.1. Двухфазные аэрозольные системы

В аэрозольной упаковке пропеллент может находиться в газообразном и жидком состоянии. Если концентрат образует с жидким пропеллентом раствор – аэрозольную систему называют *двухфазной*. Газовая среда в баллоне состоит из паров пропеллента и сжатого газа и летучих компонентов аэрозольного концентрата.

Давление газовой фазы пропеллента распространяется в равной степени на все внутренние стенки упаковки. Выдача содержимого происходит в том случае, если атмосферное давление будет ниже внутреннего давления в баллоне. При выдаче сжиженный пропеллент быстро испаряется и вызывает распыление продукта в виде мельчайших капелек, тумана или пены.

Для большинства систем применяются следующие растворители: спирт этиловый, жирные и растительные масла, этилацетат, ацетон. В случае, если в качестве пропеллента в аэрозольной системе используют сжатый газ, в качестве растворителей могут быть применены вода, глицерин, гликоли, полиэтиленоксиды и др. Поэтому в зависимости от растворителей концентраты-растворы подразделяются на: водные, спиртовые, водно-спиртовые и неводные. Примером аэрозолей-растворов могут служить препараты «Ингалипт», «Каметон», «Камфомен», «Эфатин» и др.

Двухфазные аэрозольные системы могут быть выданы из упаковки в виде раствора с последующим образованием пленки, в виде пены или крема.

В мировой практике известно большое количество пленкообразующих аэрозолей. Их применяют в гинекологии, ветеринарии, педиатрии, отоларингологии, дерматологии. В аэрозольном баллоне пленкообразующего препарата обычно находится раствор полимера, лекарственного вещества, пластификатора и пропеллента, при распылении которых на поверхности кожи или ткани образуется быстровысыхающая и плотно прилегающая пленка.

В качестве водорастворимых пленкообразующих веществ применяют сополимеры типа винилпирролидона с винилацетатом, ацетобутират целлюлозы, поливинилпирролидон и др. Для неводных пленкообразующих систем применяют, например, сополимер гидроксивинилхлорида ацетата и себациновой кислоты, модифицированный малеиновой смолой, винилацетат, бензойную смолу, метакриловую смолу, ацетат-бутират целлюлозы, полиметакрилаты, акрилаты, этилцеллюлозу, полиакрилаты, различные хирургические клеи на основе эфиров цианакриловой кислоты, желатино-резорциновый клей и другие вещества, которые при наличии влаги полимеризуются. Их применяют для склеивания кожи, стенок слизистых желудка, кишечника, почек, печени, легких и других органов.

Вещества, применяющиеся в качестве пленкообразователей, не должны раздражать кожу и быть токсичными. Образующаяся пленка должна быть непроницаемой для микроорганизмов, эластичной, прочной, иметь высокую степень адгезии, обладать выраженным бактериостатическими свойствами; не должна обладать резким или неприятным запахом.

К преимуществам пленкообразующих составов относятся: защита поврежденной поверхности от инфицирования и повторного повреждения (например, тканью одежды), экономия времени при массовой обработке больных, удобство, простота и легкость применения.

19.5.2. Трехфазные аэрозольные системы

Большинство фармацевтических аэрозолей представляют собой системы, в которых концентрат-раствор, эмульсия или суспензия не смешиваются с жидким пропеллентом, и в баллоне находятся три отдельные фазы: газообразная, твердая и жидкая.

Значительное количество составов, выпускаемых в нашей стране и за рубежом, представляют собой эмульсионные системы и выдаются в виде пен. Они состоят, в основном, из водной фазы, содержащей поверхностно-активные вещества (ПАВ), и заэмульгированный пропеллент. Концентрация последнего в них колеблется от 3,5 до 89%, а для большинства пен она составляет 10-20%.

В качестве эмульгаторов для аэрозольных эмульсий, как и для обычных, применяются самые различные ПАВ, которые в силу своих физико-химических свойств, в сочетании с пропеллентами образуют пены.

Пенные препараты имеют много областей применения в медицине. В гинекологии они получили широкое распространение для лечения воспаления матки, для личной гигиены женщин и в качестве противозачаточных средств, а также препаратов, предупреждающих венерические болезни.

В проктологии пенные препараты показаны как эффективные средства при лечении геморроя, трещин заднего прохода, проктитов, колитов и др.

Для получения пенообразующих аэрозолей нужны эффективные пенообразователи, которые в малых концентрациях обеспечивают получение обильной пены. В состав пены можно вводить стероиды, вещества фунгицидного действия, диуретики, антибиотики, гормоны, витамины, антитоксины, антигены, сосудосуживающие, кровоостанавливающие, гистаминные, седативные, противоревматические средства. Примером пенных аэрозолей могут служить препараты «Гипозоль», «Кортонизол», «Пантенол», «Олазоль» и др.

Представителями *трехфазных* систем являются и аэрозоли-суспензии. Это гетерогенные дисперсные системы, которые характеризуются присутствием твердой фазы, нерастворимой в жидком аэрозольном концентрате. Пропеллент может быть включен или в дисперсную фазу или в дисперсионную среду. В любом случае действующее вещество диспергировано в нелетучем растворителе.

Трудности при создании суспензионных аэрозолей встречаются из-за агрегации порошкообразных частиц, рекристаллизации и осаждения их на стенках аэрозольного баллона. В зависимости от этого изменяется качество распыла, эффективность его при нанесении на поверхность, нарушается точность дозировки лекарственного средства при его применении и др.

В настоящее время суспензионные аэрозоли используются в медицинской практике очень широко. Примером их являются «Оксициклозоль», «Алудрин», «Оксикорт», «Астмопент», «Алупент» и др.

В качестве преимущества этой группы препаратов можно назвать: возможность использования веществ, как растворимых, так и нерастворимых в данной среде, лекарственные вещества имеют выраженный пролонгированный эффект, продолжительность их действия можно регулировать путем изменения величины частиц.

Основным недостатком для суспензий в аэрозольных упаковках является их термодинамическая неустойчивость, которая является естественным состоянием суспензий. Со временем все, без исключения, суспензии

расслаиваются, поэтому основной характеристикой их является дисперсность и наличие агрегативной и кинетической (седиментационной) устойчивости.

19.6. ТЕХНОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

Аэрозоли состоят из нелетучих (одного или нескольких) компонентов и летучего пропеллента. Действующее вещество, как правило, или растворено, или диспергировано в растворителе. Поэтому составление рецептуры аэрозоля заключается в разработке технологии приготовления желаемой комбинации нелетучего и летучего компонентов.

В зависимости от степени смешиваемости компонентов основной рецептуры с пропеллентом, аэрозоли подразделяют на *аэрозоли-растворы*, *пены* в аэрозольной упаковке, *аэрозоли-суспензии* и *комбинированные* системы.

Аэрозоли-растворы. В аэрозолях-растворах активное вещество растворено или в пропелленте или в соразтворителе, который хорошо смешивается с пропеллентом. После выдачи содержимого из баллона пропеллент испаряется, а активное вещество остается в виде тумана в чистом виде или растворенном в соразтворителе.

При приготовлении аэрозольных концентратов могут быть использованы самые различные по своим свойствам химические соединения и их смеси. Чаще всего концентрат состоит из нескольких индивидуальных веществ, которые должны быть определенной вязкости, совместимыми с пропеллентом, устойчивы к воздействию низких и высоких температур и не должны взаимодействовать с деталями аэрозольной упаковки. В качестве соразтворителей предпочтительнее применять неполярные вещества, поскольку даже малые количества воды могут вызвать гидролиз некоторых пропеллентов, что приводит к выделению хлористого водорода, разложению активных веществ и коррозии аэрозольных баллонов.

Производство аэрозолей-растворов складывается из нескольких стадий: приготовление раствора активного компонента (концентрата), освобождение его от нерастворимых примесей, фасовка в аэрозольные баллоны, герметизация, заполнение баллонов пропеллентом, проверка их на прочность и герметичность, стандартизация, маркировка упаковки для последующей транспортировки.

Концентраты-растворы готовят, как и обычные растворы лекарственных веществ, в реакторах, снабженных теплообменником и мешалкой.

Освобождение растворов от примесей осуществляется путем отстаивания, фильтрации или центрифугирования.

Если концентраты-растворы получают с помощью вязких растворителей (жирные масла), то растворение проводят при нагревании, очистку – под давлением. В случае применения летучих растворителей (этиловый спирт) растворение веществ ведут в закрытых реакторах, а фильтрацию также проводят под давлением. В состав аэрозольных систем могут входить стабилизаторы и консерванты. Стандартизацию концентратов-растворов осуществляют по процентному содержанию действующих веществ или по плотности раствора.

Решающим фактором в технологии аэрозолей-растворов является и давление внутри баллона, контроль которого может служить количественной характеристикой некоторых физико-химических свойств: полноты выдачи содержимого из баллона, его дисперсности, а также растворимости пропеллента в концентрате. Чем больше способность аэрозольного концентрата к растворению пропеллента, тем ниже давление в аэрозольном баллоне.

В случае применения в качестве пропеллента не сжатого, а сжиженного газа давление в баллоне остается постоянным, пока в нем будет находиться хотя бы одна капля жидкого пропеллента.

Растворимость пропеллентов в водных средах можно повысить не только введением сорастворителей, хорошо сочетающихся с ними, но и за счет ПАВ, которые могут солюбилизовать их в процессе смешивания. Чем большая способность раствора ПАВ к солюбилизации хладона, тем ниже давление внутри упаковки показывает смесь их паров. Степень солюбилизации, устойчивость полученных систем и их основные физико-химические свойства обусловлены видом пропеллента и типом ПАВ (табл. 19.2).

Таблица 19.2.

Давление внутри упаковки в зависимости от вида пропеллента и типа ПАВ

Наименование	Хим. формула	Давление, атм (21°C)	Концентрация, %	ПАВ		
				Эмульсионные воски	Эмульгатор № 1	Твин-80
Хладон-12	CCl_2F_2	6,0	10	1,5	2,0	1,4
Смесь хладонов 12/144(40:60)	CCl_2F_2 $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$	3,5	10	1,7	2,2	1,5
Смесь хладонов 12/318с(50:50)	CCl_2F_2 C_4F_6	5,2	10	3,0	3,0	2,3

Составы, выдаваемые из упаковки в виде пен. Значительное количество аэрозольных составов представляют собой эмульсионные системы и выдаются в виде пен. Они состоят, в основном, из водной фазы, содержащей ПАВ и заэмульгированный пропеллент. Концентрация последнего колеблется от 3,5 до 89%, а для большинства из них она составляет 10-20%.

Пена лишена ряда недостатков, присущих другим лекарственным формам. Она обеспечивает экономичное дозирование, лучше контактирует со слизистой оболочкой, придает лекарству пролонгированное действие. Под влиянием температуры тела пена увеличивается в объеме, заполняет все свободные места и каналы в прямой кишке или во влагалище. Установлено, что пена может перемещаться в проксимальном направлении и в течение 4-х часов обеспечивать высокую концентрацию лекарственного вещества.

Для получения пенообразующих аэрозолей нужны эффективные пенообразователи, которые в малых концентрациях обеспечивают получение обильной пены. Устойчивость пены зависит от многих факторов, основными из которых являются: концентрация пенообразователя, наличие электролита, рН среды, вязкость раствора, концентрация и тип пропеллента, наличие добавок.

Пены, полученные из аэрозольных упаковок, оценивают по следующим показателям: *внешний вид, тип выдачи ее из упаковки (плавная, прерывистая, шумная), стабильность и время жизни, упругие свойства пены, высыхиваемость в процентах во времени, ее смачивающие свойства, плотность, вязкость и дисперсность.*

Учитывая разнообразные терапевтические и физико-химические свойства лекарственных веществ, необходимо иметь целый набор различных основ и ПАВ для создания наиболее рациональной рецептуры пенных аэрозольных препаратов. Они подразделяют на: *водные, водно-спиртовые и неводные* пены, содержащие органическую жидкость типа гликолей или минерального масла.

Водные пены. Водные пены представляют самую большую группу препаратов в аэрозольных упаковках. Они состоят, в основном, из водной фазы, содержащей ПАВ и заэмульгированный пропеллент. При выдаче жидкий пропеллент бурно вскипает и образует пену. Концентрация пропеллента в водных пенах может быть от 3,5 до 89% и зависит от типа пропеллента. Наиболее часто применяют хладон 114, хладон 12, их смеси (40:60), реже

хладоны 142, 152. Хладон 11 в водных аэрозольных системах не применяется в связи с его легкой гидролизуемостью в присутствии воды.

Водно-спиртовые пены. Этот класс пен представляет собой систему, состоящую из воды, этилового спирта, пенообразователя и пропеллента в таких соотношениях, в которых они взаиморастворимы.

При приготовлении водно-спиртовых пен пенообразователь должен быть частично растворим в системе вода/спирт и полностью в системе вода/спирт/пропеллент.

Неводные пены. Этот класс пен позволяет вводить в состав ингредиенты, чувствительные к влаге. Свойства их можно изменять в зависимости от типа и концентрации ПАВ, пропеллента и неводной фазы.

В неводных пенах непрерывной фазой служат минеральные или растительные масла, гликоли и др. Такие пены мелкоячеистые, плотные, более однородны по размеру пузырьков газа, в некоторых случаях они приближаются к кремам. Смесь пропеллента и масла значительно влияет на давление внутри баллона, понижая его, поэтому для обеспечения полной эвакуации содержимого из баллона подбор пропеллента играет решающую роль.

Аэрозоли-суспензии. Это гетерогенные дисперсные системы, которые характеризуются присутствием твердой фазы, нерастворимой в жидком аэрозольном концентрате. В аэрозолях-суспензиях пропеллент может быть включен в дисперсную фазу или в дисперсионную среду. В любом случае действующее вещество диспергировано в нелетучем растворителе.

Основными факторами, влияющими на качество аэрозолей-суспензий являются: физико-химические свойства веществ, входящих в состав аэрозолей; соотношения между компонентами наполнителя; конструктивные особенности аэрозольной упаковки; температурные условия эксплуатации баллонов. На стабильность суспензий также влияют удельный вес и вязкость жидкой фазы.

В аэрозоли-суспензии, как правило, вводят вещества инертные в химическом отношении, что сводит до минимума процессы взаимодействия и повышает устойчивость при хранении. Некоторые аэрозоли-суспензии могут сохраняться длительное время и не уступают продолжительности хранения активного вещества в сухом виде.

В качестве преимуществ препаратов в виде аэрозолей-суспензий можно выделить следующие: возможность использования веществ как растворимых,

так и не растворимых в данной среде; выраженный пролонгированный эффект; регулирования действия путем изменения величины частиц.

Основной недостаток аэрозолей-суспензий – термодинамическая неустойчивость, которая является их естественным состоянием. Со временем все суспензии расслаиваются, поэтому основными характеристиками данных систем являются дисперсность и наличие агрегативной и кинетической (седиментационной) устойчивости.

С целью повышения агрегативной и кинетической устойчивости суспензий применяются различные технологические приемы и методы. Наиболее эффективным способом стабилизации аэрозолей-суспензий является снижение поверхностного натяжения на границе образующих суспензию фаз, путем добавления поверхностно-активных веществ. В качестве таких веществ добавляют спирты жирного ряда, некоторые сложные эфиры, препятствующие слипанию частиц и одновременно смазывающие клапанно-распылительную систему. Применяют иногда и сорастворители для пропеллента (минеральные масла, неионогенные ПАВ, гликоли и др.).

В аэрозоли-суспензии вводят вещества, как правило, полярные; суспендированные в хладагентах, они могут образовывать агрегаты. На агрегацию частиц оказывает влияние материал упаковки. Наименьшее агрегирование частиц происходит в металлических упаковках, наибольшее – в стеклянных аэрозольных баллонах.

Для аэрозольных суспензий размер частиц не должен превышать 40-50 мкм, а для ингаляционных аэрозолей наилучший эффект получен при величине частиц 5-10 мкм. При этом концентрация порошка должна быть не более 10%. Порошок не должен быть гидрофобным, так как с течением времени частицы его будут увеличиваться в размерах.

Общая схема технологического процесса производства препаратов, находящихся под давлением, изображена на рис. 19.4.

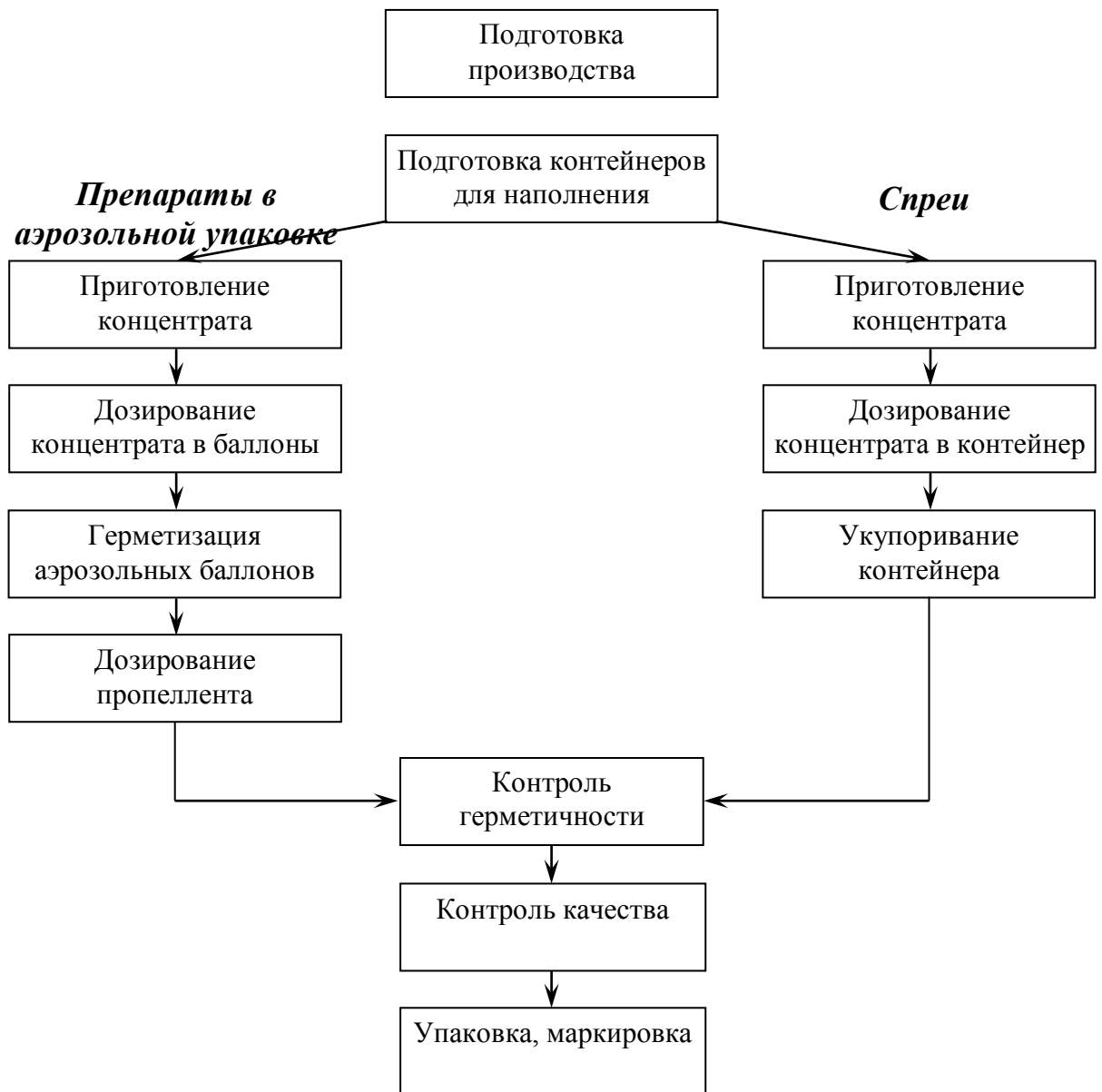


Рисунок 19.4. Схема технологического процесса получения препаратов, находящихся под давлением

19.7. СПОСОБЫ НАПОЛНЕНИЯ БАЛЛОНОВ ПРОПЕЛЛЕНТОМ

После дозирования в баллоны приготовленного концентрата, их подвергают наполнению пропеллентами.

Производство хладонов (пропеллентов) организовано на химических предприятиях, на фармацевтические они поступают в специальных емкостях. Приготовление смесей сжиженных пропеллентов и подача их на линию наполнения являются сложными и специфическими операциями для производства, требующими особых условий и оборудования, работающего под давлением.

В настоящее время существует **четыре метода заполнения** аэрозольных баллонов пропеллентами:

- низкотемпературный способ или «холодное наполнение»;
- наполнение под давлением;
- метод наполнения сжатыми газами;
- метод наполнения растворимыми сжатыми газами.

При низкотемпературном способе баллон заполняется предварительно охлажденным продуктом и пропеллентами, герметизируется клапаном и подогревается до комнатной температуры. Метод связан с эксплуатацией техники глубокого охлаждения, поэтому при этом способе нельзя использовать стеклянные баллоны.

Наполнение сжатыми пропеллентами. При использовании в качестве пропеллентов сжатых газов наполнение ими герметизированных баллонов производится под давлением через клапан. При этом методе сжатый газ не дозируют, а в баллон вводится такое его количество, которое обеспечивает в упаковке необходимое давление, контролируемое с помощью манометра. Воздух из баллона может быть удален либо введением инертного газа перед герметизацией, либо введением капли хладона и вакуумизацией.

Наполнение растворимыми сжатыми пропеллентами. Если сжатый газообразный пропеллент растворим в концентрате, то в этом случае наполнение баллона пропеллентом также осуществляется через клапан, но при этом процесс должен сопровождаться энергичным встряхиванием для лучшего поглощения пропеллента концентратом. Введение газа и встряхивание продолжаются до полного насыщения вещества и установления равновесия системы (обычно это занимает до 20 с). Этот способ используют в основном для аэрозольной упаковки пищевых продуктов. **Видео**

Основным при производстве аэрозолей в фармации является **метод наполнения под давлением**. Принцип его заключается в том, что в наполненные продуктом и герметизированные клапаном сосуды нагнетается под давлением пропеллент.

Для наполнения аэрозольных упаковок существует большое число различных автоматических установок и линий, производительность которых колеблется от 2 до 20 млн. аэрозолей в год, среди которых следует выделить автоматические линии для заправки аэрозоля и спрея семейств NQDG, BQGF, GFF компа-

нии «LUXUN» Китай. Линии могут быть укомплектованы автоматом для проверки герметичности баллонов и упаковочными машинами. Среди мировых лидеров в производстве оборудования для получения аэрозолей находятся фирмы «Terco» (США), «Pamasol» (Швейцария), «Coster» (Италия), предлагающие линии производительностью 500 баллонов в минуту и более.

Общая схема технологической линии наполнения аэрозольных баллонов приведена на рис. 19.5.

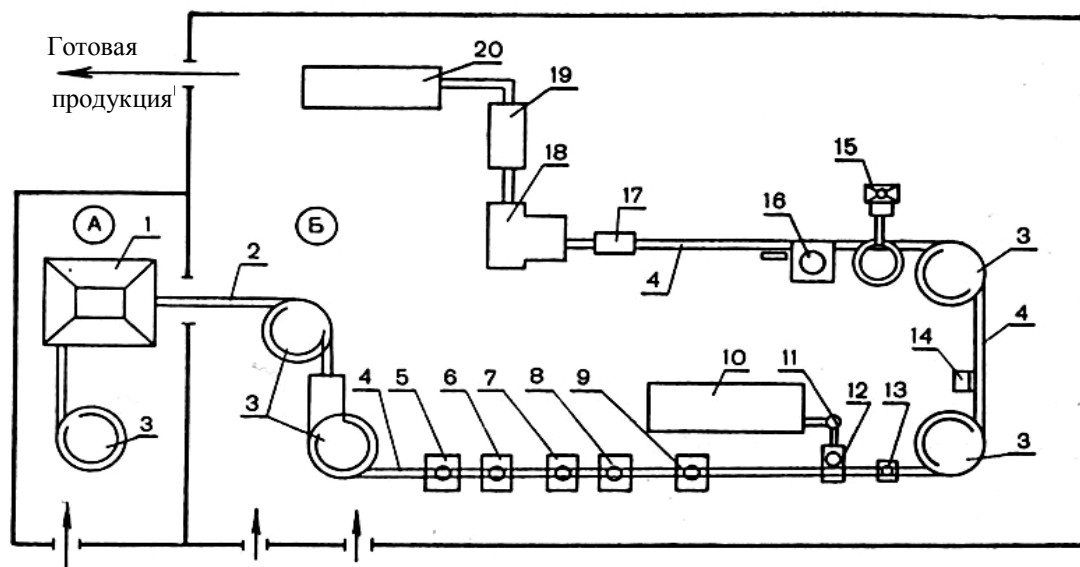


Рис. 19.5. Принципиальная схема технологической линии производства аэрозольных упаковок. Объяснение в тексте

Баллоны загружают на ленту транспортера и подают в моечную машину (1), где они проходят стадию мойки, ополаскиваются, обрабатываются паром и сушатся. После этого по транспортеру (2) баллоны подаются на линию наполнения. С целью выравнивания производительности автоматов баллоны сначала попадают на стол-накопитель (3), а затем по конвейерному ленточному транспортеру (4) поступают на автомат для продувки (5) его стерильным сжатым воздухом. Далее автоматическое дозирующее устройство (6) наполняет баллон концентратом, после чего из него удаляется воздух. Для этих целей автоматическая головка (7) дозирует 1-2 капли сжиженного пропеллента. Испаряясь, пропеллент вытесняет воздух, находящийся в баллоне. Далее баллоны герметизируют. Этот процесс осуществляется на автомате (8) крепления клапана. Крепление клапана может осуществляться двумя способами: с помощью разжимных цанг или закаткой путем вращения роликов вокруг горловины баллона. После этого они посту-

пают к дозаторам (9), которые впрыскивают в них пропеллент (хладон) под давлением. Порционные дозаторы могут быть роторного или линейного типа. После заполнения баллонов пропеллентом они проходят проверку на прочность и герметичность в водяной ванне (10) при температуре $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение 15-20 минут (для стеклянных баллонов) или 5-10 минут (для металлических баллонов). При нагревании баллонов в ванне создается повышенное давление, и они или взрываются, или выделяют пропеллент, что легко заметно по поднимающимся в воде пузырькам. Бракованные баллоны извлекаются из ванны. Некоторые линии производства аэрозолей снабжены специальными детекторами с газовыми анализаторами, которые контролируют минимальные количества утечки пропеллента из баллонов. Негерметичные баллоны отбраковываются автоматически.

Далее баллоны по конвейеру поступают в сушильный туннель (11) и просушиваются после воды, а затем проходят контрольное взвешивание на автоматических весах (12). При изменении массы баллоны отбраковываются автоматически.

Если аэрозольные упаковки содержат в качестве пропеллента сжатый газ, то их контролируют на наличие давления газа с помощью манометра. Баллоны, не содержащие газа, отбраковываются автоматически (13). После этого баллоны снабжаются распылителями (14), проверка качества которых осуществляется на специальном автоматическом устройстве. С помощью ориентирующего автоматического приспособления (15) на баллоны одеваются защитные колпачки. Автомат (16) маркирует баллоны (серия, срок годности и другие данные). После этого баллоны поступают на линию упаковки (17, 18, 19, 20), где их помещают в пачки, снабжают инструкцией по применению. Затем их упаковывают в транспортную тару и обандероливают.

19.8. СТАНДАРТИЗАЦИЯ И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ В АЭРОЗОЛЬНЫХ УПАКОВКАХ

Стандартизация аэрозольных упаковок на заводах проводится отделом технического контроля в соответствии с АНД на данный препарат. Необходимо отметить, что качество аэрозольных препаратов зависит от многих факторов и требует особой формы контроля, так как после укупорки баллона невозможно внести изменения в состав препарат.

Стандартизация аэрозолей включает несколько видов контроля: органолептический, физико-химический, химический и биологический контроль (при содержании в составе сердечных гликозидов и др.).

Государственная Фармакопея Украины предусматривает контроль лекарственных препаратов, находящихся под давлением, по следующим показателям: *описание, проверка на герметичность, измерение давления внутри контейнера, определение процента выхода содержимого контейнера, идентификация, сопутствующие примеси, микробиологическая чистота, количественное определение.*

Для препаратов, оснащенных дозирующим клапаном, дополнительно контролируют среднюю массу лекарственного средства в одной дозе и количество извлекаемых доз. Для лекарственных средств в виде суспензий или эмульсий, предназначенных для общего действия, находящихся под давлением с клапаном дозирующего действия, дополнительно контролируют однородность дозирования. Для лекарственных средств, находящихся под давлением в виде суспензий для введения в бронхи и легкие, дополнительно контролируют размер частиц.

Внутреннее давление в аэрозольной упаковке должно соответствовать требованиям частной статьи. Его определяют манометром, класс точности которого должен быть 2,5. Заполненные упаковки проверяются на прочность и герметичность.

Качественные и количественные показатели контролируются методами анализа отдельных ингредиентов аэрозоля.

Процент опорожнения аэрозольного баллона анализируют по формуле:

$$x = \frac{g - (g_2 - g_3)}{g} \cdot 100, \quad (19.1)$$

где $g = g_1 - g_3$ – масса смеси в баллоне, г;

g_1 – масса всей упаковки с содержимым, г;

g_2 – масса баллона с остатком препарата, г;

g_3 – масса пустой упаковки, г.

Определение средней массы препарата в одной дозе вычисляют по формуле:

$$m = \frac{m_2 - m_3}{n},$$

где n – число нажатий, указанное в частной статье.

Отклонение в дозе допускается не более $\pm 20\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Качественные аэрозольные упаковки направляют на упаковку. Аэрозоли упаковывают в прочные деревянные ящики, если препарат обладает повышенной воспламеняемостью, для менее опасных препаратов допускается транспортная тара из картона.

Аэрозольные упаковки при их транспортировке имеют специфические условия по сравнению с существующими правилами, принятыми для других лекарственных форм. Следует соблюдать указанные на упаковке и в нормативной документации условия хранения (избегать ударов, воздействия прямых солнечных лучей и высокой температуры).

19.9. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АЭРОЗОЛЬНЫХ УПАКОВОК

В связи с продолжающейся дискуссией о вредном влиянии фторуглеродородных пропеллентов в аэрозольных упаковках на окружающую среду и возможным запрещением этих пропеллентов ведутся интенсивные разработки альтернативных упаковок. Эти работы направлены на создание безвредных пропеллентов, разработку новых методов распыления, совершенствование существующих конструкций аэрозольных упаковок и др.

В настоящее время определилось **четыре** таких **направления**:

- аэрозольные упаковки с пропеллентами, не содержащими фтора: насыщенные парафиновые углеводороды метанового ряда (пропан, бутан, изобутан) и сжатые газы (азот, закись азота, двуокись углерода и др.);
- двухкамерные баллоны, в которых пропеллент отделен от продукта и не поступает в окружающую среду;
- безпропелленовые упаковки с механическим распылителем насосного типа;
- сжимаемые полимерные и другие баллоны.

1. При поиске адекватного пропеллента были изучены около 15000 веществ. И только гидрофторуглероды были признаны единственными веществами, способными заменить фреон. В отличие от фреона

гидрофторуглероды, не содержат атома хлора, не разрушают озоновый слой, практически не вызывают «парникового эффекта» и абсолютно не токсичны.

В баллоне дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ), в которой в качестве пропеллента используются гидрофторуглероды, лекарственный препарат содержится не в виде суспензии, а в форме раствора, для стабилизации которого используются этанол и цитраты. Это исключает необходимость предварительного встряхивания ингалятора перед употреблением и удерживание его вверх дном при выполнении ингаляции. Однако больной после ингаляции может ощущать во рту привкус алкоголя и лимона.

В настоящее время в странах СНГ, как и во всем мире, успешно используются бесфреоновая форма бронхолитиков – Беротек Н и Беродуал Н. Бесфреоновые ДАИ обладают целым рядом достоинств. В частности размер частиц беклометазона уменьшился с 3,5 до 1,1 мкм, а легочная депозиция увеличилась с 4 до 56% соответственно. Это позволило снизить дозы беклометазона при использовании гидрофторуглеродных ДАИ у больных бронхиальной астмой в 2,6 – 3,2 раза.

Таким образом, использование бесфреоновых ДАИ улучшает воспроизводимость ингаляционной дозы, ее доставку, упрощает технику ингаляций.

2. В области создания различных аэрозольных упаковок все большее распространение получает упаковка, получившая название «барьерной». Суть ее заключается в том, что продукт отделен от пропеллента «барьером», подвижной перегородкой, предотвращающей контакт между ними. При этом резко расширяются возможности упаковки, т.к. исключается химическое взаимодействие между пропеллентом и продуктом, а также поступления пропеллента в атмосферу. Конструктивно двухкамерные аэрозольные упаковки выполняются в различных вариантах: с поршнем, с вкладышем, с внутренним мешочком и др.

Количество пропеллента в таких упаковках незначительно, поэтому струя, выдаваемая из них недостаточно дисперсна. Для повышения дисперсности подбирают маловязкие рецептуры, уменьшают проходные сечения отверстий и каналов клапанов или вводят очень малые количества пропеллента в препарат.

3. Альтернативной аэрозольной упаковкой является упаковка, снабженная микронасосом (механическим пульверизатором). Пульверизатор в виде миниатюрного поршневого насоса, работающего от нажатия пальцем, навинчивается на горловину баллона (чаще всего стеклянного). Тонкодисперсную струю в таких случаях получают при сочетании высокого гидравлического давления, развиваемого насосом, с малым проходным сечением клапанов (для этого применяют лазерные технологии). Но для распыления суспензий с высоким содержанием твердых веществ, пленкообразующих препаратов, пен и других высоковязких систем подобные насосы непригодны.

4. Сжимаемые баллоны изготавливают из эластичных полимеров (полиолефинов, акрилонитрила, полиэфира, полиуретановых и других смол). Принцип работы их основан на действии мускульной силы сжатия такого баллона и выдавливании продукта через сопло с малым сечением. Такие упаковки являются самыми дешевыми, однако они требуют значительных усилий для приведения их в действие и производят грубодисперсные аэрозоли.

Всем перечисленным упаковкам присущ один общий недостаток – невозможность достижения достаточного внутреннего давления, сравнимого с давлением, создаваемым обычными аэрозольными упаковками со сжиженными пропеллентами.

19.10 СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ АЭРОЗОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время в клинической практике используются несколько систем доставки аэрозольных препаратов:

- дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ) – фреоновые и безфреоновые;
- комбинация ДАИ со спейсером;
- дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ);
- небулайзеры.

Спейсер представляет собой объемную камеру (аэрозольный резервуар), которая соединяет ДАИ с дыхательными путями больного. В спейсер частицы лекарственного препарата попадают из ингалятора и находятся внутри камеры во взвешенном состоянии около 20 с. В течение этого времени больной может

вдохнуть лекарство за один или несколько раз, не беспокоясь о координации вдоха с нажатием на клапан ингалятора.



Рис. 19.6. Устройство и принцип действия спейсера

Крупные частицы аэрозоля при нахождении в спейсере оседают на его стенках, что увеличивает объем респираторной фракции до 20%, а депозицию препарата в легких в 2-4 раза с соответствующим усилением терапевтического эффекта. Одновременно значительно уменьшается осаждение препарата в ротоглотке.

Таким образом спейсеры позволяют компенсировать ряд недостатков, присущих ДАИ. В частности, за счёт уменьшения орофарингеальной депозиции препарата снижаются соответствующие побочные эффекты (кашель, кандидоз полости рта и др.) ряда ингаляционных лекарственных препаратов, прежде всего, глюкокортикоидов и β_2 -агонистов. Кроме того, использование спейсеров снижает «эффект холодного фреона», приводящего к преждевременному прекращению вдоха.

Наконец, спейсеры значительно упрощают технику ингаляций, что позволяет использовать ДАИ практически у всех пациентов, включая детей, стариков и лиц с неудовлетворительной техникой выполнения ингаляционных процедур. У детей до 3 лет используют спейсеры, оборудованные лицевыми масками.

Важной характеристикой спейсеров является их объём. Спейсеры большого объёма предназначены для использования в период острых приступов, а малого – для ежедневного применения.

Серьёзным фактором, влияющим на выход аэрозоля из спейсера, является его наэлектризованность. Электростатический заряд усиливает осаждение частиц аэрозоля на внутренней поверхности спейсера. Для уменьшения этого феномена новый или вымытый спейсер обрабатывают 12-15 дозами аэрозоля из ДАИ, в результате чего образуется тонкий антистатический слой.

Основным недостатком спейсеров является их относительная громоздкость, что затрудняет их использование больными вне дома. Не следует забывать, что применение спейсера повышает стоимость лечения.

В последние годы за счёт усовершенствования формы созданы небольшие по объёму и размеру спейсеры. Так, спейсер «Jet» имеет диаметр около 10 см и представляет собой герметическую ёмкость с аэрозолем. При ингаляции внутри камеры поток направляется по спирали. При этом крупные частицы оседают на стенках камеры, тогда как частицы небольших размеров проникают в нижние дыхательные пути. По эффективности спейсер «Jet» не уступает спейсеру большого объёма и используется для ингаляции беклометазона дипропионата. Ещё одним несомненным преимуществом является то, что каждая ингаляционная доза содержит 250 мкг препарата против 50 мкг в обычном ДАИ.

В **дозированных порошковых ингаляторах (ДПИ)** лекарственное вещество используется в виде мелкодисперсного порошка, помещенного в блистеры из двойной фольги, которые симметрично расположены на диске. Для эффективного использования ДПИ больной должен осуществлять вдох через ингалятор с максимальным усилием. Выдыхать в ДПИ нельзя, чтобы не «выдуть» дозу из ингалятора.

Достоинствами ДПИ являются: портативность; удобство и относительная простота использования; отсутствие пропеллентов; отсутствие необходимости в синхронизации вдоха с нажатием на клапан ингалятора; возможность использования у детей, начиная с 5-летнего возраста.

Доказано, что эффективность дозирующих порошковых ингаляторов превосходит дозирующие аэрозольные ингаляторы. Это подтверждено сопоставлением уровней оседания препаратов в ротоглотке с величинами их лёгочной депозиции препарата в лёгких достигает 40%.

Однако, у ДПИ есть свои **недостатки**: необходимость достаточно мощного воздушного потока на вдохе, что затрудняет их использование при

приступах удушья и у детей до 5 лет; низкая воспроизводимость размера частиц; пагубное влияние влажности на работу и хранение ДПИ; невозможность использовать спейсер; плохая переносимость вдыхания порошкообразных форм некоторыми больными, у которых при этом возникает кашель и/или бронхоспазм.

Небулайзеры. Термин происходит от латинского "nebula", что означает туман или облачко. Применяются в медицинской практике почти 150 лет.



Рис. 19.7. Небулайзер

Основными элементами любой небулизационной системы являются:

- емкость для растворов лекарственных препаратов,
- генератор аэрозоля, обычно компрессор;
- элементы для доставки аэрозоля в верхние дыхательные пути (трубки, мундштук, загубник, маски).

Аэрозоль в верхние дыхательные пути доставляется непосредственно через загубник, мундштук или лицевую маску. Оба варианта считаются, достаточно эффективными. Однако использование маски приблизительно вдвое уменьшает доставку аэрозоля в легкие. Затрудненное носовое дыхание вызывает дополнительное снижение легочной депозиции препарата. Рекомендуют более широкое использование загубников, а лицевые маски чаще используют у детей до 3-х лет и при неотложной терапии. При использовании маски необходимо следить за тем, чтобы она плотно прилегала к лицу больного. Это позволяет избежать попадания ингалируемого раствора в глаза.

Достоинства небулайзеров: способность генерировать аэрозольные частицы респирбельного размера (1-5 мкм); возможность доставки большой дозы препарата в течение короткого периода времени (обычно за 5 – 10 минут); низкая орофарингеальная депозиция препаратов; простая техника ингаляции,

которая осуществляется в режиме «спокойное дыхание», поскольку отсутствует необходимость координации вдоха с поступлением аэрозоля и нет потребности в форсированном вдохе; возможность включения в контур небулайзера подачи кислорода и проведения искусственной вентиляции легких; возможность использования системы при наиболее тяжелых состояниях (астматический статус), у стариков и детей, при двигательных расстройствах и нарушениях сознания; при небулизации не нужен пропеллент.

Недостатки, присущие большинству небулайзеров: лекарственный препарат при проведении небулизации не удастся использовать полностью, так как часть его остается в так называемом «мертвом» пространстве небулайзера, даже если его камера практически полностью осушена. Остаточный объем зависит от конструкции небулайзера и обычно находится в пределах 1 мл. С учетом этой величины объем наполнения небулайзеров должен быть не менее 2 мл. В небулайзерах с остаточным объемом более 1 мл, исходный объем должен быть около 4 мл, что значительно повышает расход препарата. Остаточный объем может быть уменьшен путем легкой встряски камеры небулайзера в конце процедуры, при этом происходит возвращение крупных капель раствора со стенок камеры в рабочую зону, где он вновь подвергается небулизации. В целом, чем больше исходный объем раствора, тем большая доля препарата ингалируется. Однако при этом время небулизации также увеличивается. Кроме того, следует учитывать, что большинство лекарственных препаратов для небулизации расфасовано по 2 и 2,5 мл. Поэтому повышение объема наполнения может потребовать дополнительных расходных материалов, что увеличит стоимость терапии.

Важной в практическом отношении проблемой «старение» небулайзера. Это касается, прежде всего, струйных небулайзеров. При этом снижается скорость воздушной струи и повышается диаметр частиц аэрозоля. Мойка небулайзера также может ускорять процесс «старения», а при редкой чистке камеры выходное отверстие может засоряться кристаллами препаратов, приводя к снижению выхода аэрозоля.

При отсутствии обработки небулайзера качественные и количественные характеристики аэрозоля ухудшаются, в среднем, после 40 ингаляций.

Carsten R. с коллегами из Ludwig-Maximilians University (Мюнхен, Германия) предложили новую лекарственную форму аэрозоля, получившую название

наномангнитозоля. В ней лекарственное вещество смешано с наночастицами из оксида азота. Оксид азота обеспечивает магнитные свойства новой лекарственной формы с формированием золя в виде микрокапелек размером около 50 нанометров. Новая лекарственная форма аэрозоля испытана в эксперименте на мышах. Ингаляции осуществлялись под контролем внешнего магнитного поля, что позволяло направлять аэрозоль в нужный участок легких. При этом эффективность его доставки в бронхи удалось повысить в 8 раз.

Существующие на сегодня ингаляторы доставляют в легкие не более 4% лекарственного вещества. Это заставляет врачей значительно повышать его дозу, что чревато высоким риском нежелательных побочных эффектов. Пока еще рано делать прогнозы, насколько эффективным наномангнитозоль окажется у человека в силу гораздо более развитой системы бронхов. Кроме того, предстоит также решить проблему создания градиентов магнитных полей вокруг грудной клетки человека, что значительно сложнее, чем у мелких животных.

Прогрессивным направлением развития препаратов под давлением является разработка специалистами Корейского института радиологии и медицины спрея из стволовых клеток кожи пострадавшего. Препарат позволяет эффективно лечить обширные поражения кожи от ожогов и действия радиации.

Таким образом, в настоящее время препараты, находящиеся под давлением, находят широкое применения в медицине для лечения различных патологических состояний организма человека.

ГЛАВА 20. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

20.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ. ТРЕБОВАНИЯ

Лекарственные средства для парентерального применения – это стерильные препараты, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека или животного. К ним относятся водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, порошки и таблетки для получения растворов и имплантации, лиофилизированные препараты, вводимые в организм парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриаптериально, ретробульбарно или субконъюнктивально, в различные полости).

В настоящее время среди всех готовых лекарственных средств, выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, на долю парентеральных препаратов приходится около 30%. Лекарственные формы парентерального назначения занимают значительное место в номенклатуре лекарственных средств, только на инъекционные препараты в различных фармакопеях мира приходится от 10% до 15% статей.

Парентеральные лекарственные средства (ПЛС) – относительно молодая лекарственная форма. Впервые подкожно впрыскивания лекарств были осуществлены в начале 1851 года русским врачом Владикавказского военного госпиталя Лазаревым.

Специальные стеклянные сосуды-ампулы, рассчитанные на разовое использование помещенного в них стерильного раствора лекарственного вещества, были предложены петербургским фармацевтом профессором А.В.Пелем в 1885 году. Независимо друг от друга и почти одновременно сведения об ампулах содержали также опубликованные в фармацевтических журналах сообщения немецких аптекарей Фридлендера, Марпманна, Лютце, австрийца Бернатуика и француза Станислава Лимузина. В то время еще не существовало развитой фармацевтической промышленности, поэтому аптекарь был вынужден сам изготавливать ампулы или обращаться к стеклодуву. В дальнейшем в связи с расширением номенклатуры инъекционных растворов, увеличением потреб-

ности в них, а также с усложнением прописей их производство было организовано на фармацевтических фабриках и заводах.

Парентеральный путь введения в организм лекарств имеет ряд преимуществ перед другими методами:

- быстрое действие и полная биологическая доступность лекарственного вещества;
- точность и удобство дозирования;
- возможность введения лекарственного вещества больному, находящемуся в бессознательном состоянии или, когда лекарство нельзя вводить через рот;
- отсутствие влияния секретов ЖКТ и ферментов печени, что имеет место при внутреннем употреблении лекарств;
- возможность создания больших запасов стерильных растворов, что облегчает и ускоряет их отпуск из аптек.

Наряду с преимуществами парентеральный путь введения имеет и некоторые недостатки:

- при введении препаратов через поврежденный покров кожи в кровь легко могут попасть патогенные микроорганизмы;
- вместе с парентеральным средством в организм может быть введен воздух, вызывающий эмболию сосудов или расстройство сердечной деятельности;
- даже незначительные количества посторонних примесей могут оказать вредное влияние на организм больного;
- психоэмоциональный аспект, связанный с болезненностью парентерального пути введения;
- введение стерильных лекарств должно осуществляться квалифицированными специалистами.

Введение ПЛС осуществляется путем инъекций (впрыскивание незначительного объема), инфузий (разовое вливание более 100 мл капельно или струйно) или имплантаций при помощи специальных устройств с нарушением целостности кожных или слизистых покрытий. Такое введение достаточно болезненно, поэтому в последнее время применяются менее болезненные методы безигольного введения инъекционных растворов в виде тончайшей (около 0,1-0,12 мм диаметром) струи под высоким давлением, которая выдается из отверстия специального инъектора со скоростью 300 м/сек и проникает через кожный покров на глубину 3 см. С этой целью применяются ручные инъекторы типа «Пчелка», «Hynospray», «Jetinjection» и др.

Согласно фармакопее Украины (1-е изд.) лекарственные средства для парентерального применения классифицируются следующим образом:

- Инъекционные лекарственные средства
- Внутривенные инфузионные лекарственные средства
- Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств
- Порошки для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств
- Имплантаты.

Требования этой статьи не распространяются на препараты, изготовленные из человеческой крови, иммунологические и радиофармацевтические препараты, имплантируемые протезы.

Инъекционные лекарственные средства – это стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Растворы для инъекций должны быть прозрачными и практически свободными от частиц. Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию. Образовавшаяся суспензия должна быть достаточно стабильной для того, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Внутривенные инфузионные лекарственные средства – это стерильные водные растворы или эмульсии с водой в качестве дисперсионной среды; должны быть свободны от пирогенов и обычно изотоничны крови. Предназначаются для применения в больших дозах, поэтому не должны содержать никаких антимикробных консервантов.

Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств – представляют собой стерильные растворы, предназначенные для инъекций или инфузий после разведения. Концентраты разводят до указанного объема соответствующей жидкостью перед применением. После разведения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным средствам.

Порошки для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств – представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в стерильный контейнер. При встряхивании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости они быстро образуют или прозрачный, свободный

от частиц раствор, или однородную суспензию. После растворения или суспендирования они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к инъекционным или инфузионным лекарственным средствам.

Имплантаты – представляют собой стерильные твердые лекарственные средства, имеющие подходящие для парентеральной имплантации размеры и форму, и высвобождающие действующие вещества в течение длительного периода времени. Они должны быть упакованы в индивидуальные стерильные контейнеры.

Парентеральное применение препаратов предполагает нарушение кожного покрова, что связано с возможным инфицированием патогенными микроорганизмами и введением механических включений. Поэтому стерильное производство препаратов по сравнению с другими направлениями фармацевтической промышленности имеет специфические особенности, которые диктуются требованиями к парентеральным лекарственным формам. Главные из них – отсутствие механических примесей, стерильность, стабильность, апирогенность, а для некоторых – изотоничность, осмолярность или осмоляльность, изоионичность, изогидричность, определенное значение вязкости, что указывается в соответствующей нормативной документации.

20.2. СОЗДАНИЕ УСЛОВИЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА СТЕРИЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ

Одним из условий производства качественной стерильной продукции и торговли ею на внутреннем и зарубежных фармацевтических рынках является обеспечение качества препаратов за счет выполнения, в первую очередь, принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP – Good manufacturing practice).

Для создания оптимальных условий, обеспечивающих выпуск высококачественных лекарственных форм, за последние десятилетия разработаны требования к производству стерильной продукции, которые изложены в РД 64-125-91 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», GMP ВОЗ «Sterile pharmaceutical products» (1992), GMP Европейского Сообщества (ЕС) «Manufacture of sterile medicinal products» (1997), МВ 64У-1-97 «Производство лекарственных средств. Надлежащая практика и контроль качества», «Надлежащая производственная практика лекарст-

венных средств» (1999 и 2001), Руководство (Настанова) СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика».

Надлежащая производственная практика (НПП) – это часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция производится и контролируется по стандартам качества и соответствует своему назначению.

Для обеспечения всех показателей качества готовой стерильной продукции должны выполняться специальные требования, предъявляемые к документации, проведению технологического процесса, чистоте производственных помещений, работе технологического оборудования, вентиляции и чистоте воздуха, системе подготовки основного сырья и вспомогательных материалов для снижения до минимума риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами. Предъявляются также определенные требования к персоналу и производственной санитарии. Соблюдение этих правил зависит, в первую очередь, от надлежащей квалификации, образования, уровня практического опыта и производственной дисциплины всего персонала.

20.2.1. Общие требования к производству стерильной продукции.

Классы чистоты производственных помещений

Производство ПЛС осуществляют на специальных, только для этих целей предназначенных, участках. Устройство этих помещений должно обеспечивать минимум возможности загрязнения готового продукта производства, т.е. минимум мест скопления пыли, подачу воздуха контролируемой чистоты, поддержание повышенного давления. При необходимости в помещении поддерживают определенную температуру и влажность. Такие помещения называют «чистыми».

«Чистым» помещением или **«чистой» комнатой** называется помещение, в котором счетная концентрация аэрозольных частиц и число микроорганизмов в воздухе поддерживается в строго определенных пределах. Под частицей понимается твердый, жидкий или многофазный объект или микроорганизм с размерами от 0,005 до 100 мкм. При классификации «чистых» помещений рассматриваются частицы от 0,1 до 5 мкм.

«Чистое» помещение может содержать одну или несколько «чистых» зон. «Чистые» зоны могут быть и вне «чистого» помещения. «Чистые» зоны могут создаваться в локальных объемах: ламинарные шкафы, модули, изоляторы, блоки и пр.

Важной характеристикой «чистого» помещения является его класс. *Класс «чистого» помещения* характеризуется классификационным числом, определяющим максимально допустимую счетную концентрацию аэрозольных частиц определенного размера в 1 м³ воздуха. Для получения воздуха с требуемыми характеристиками должны быть использованы методы, прошедшие валидацию, внесенные в технологический регламент и разрешенные в установленном порядке уполномоченным государственным органом.

Влажность и температура в чистых помещениях могут меняться в зависимости от требований технологического процесса. Однако при влажности выше 50% начинается коррозия металлических деталей, т.к. гигроскопические частицы поглощают из воздуха столько влаги, что становятся инициаторами коррозии. При низкой относительной влажности на диэлектрических металлах может накапливаться статистическое электричество, а, следовательно, удерживаться частицы пыли.

Производство стерильных лекарственных средств должно выполняться в чистых производственных зонах, в которые доступ персонала и/или оборудования и материалов должен происходить через воздушные шлюзы. В них должна поддерживаться надлежащая степень чистоты, регламентируемая правилами GMP, а поступающий вентиляционный воздух должен проходить очистку с использованием фильтров соответствующей эффективности. Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукта и наполнению сосудов должны выполняться в отдельных зонах внутри чистого помещения.

Для производства стерильных лекарственных средств выделяют четыре класса чистоты, которые классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды в эксплуатируемом и в оснащем состоянии (табл. 20.1).

«Оснащенное» состояние – это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью готово к работе, но персонал отсутствует.

«Эксплуатируемое» состояние – это условие, при котором система чистого помещения и оборудование функционирует в установленном режиме с определенным числом работающего персонала.

Классификация чистых зон по максимально допустимому числу
частиц в воздухе

Классы чистоты	Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха			
	Оснащенное состояние		Эксплуатируемое состояние	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2 900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29000	Не нормируется	

Класс А: Локальные зоны для технологических операций, требующих самого минимального риска контаминации, например, зоны приготовления лекарственных форм в асептических условиях, наполнения, укупорки, вскрытия стерильных ампул и флаконов. Условия класса А предполагают рабочее место с ламинарным потоком воздуха и равномерной скоростью воздуха ($0,45 \pm 20\%$) м/с.

Класс В: Окружающая среда для зоны А в случае приготовления и наполнения первичной упаковки и ее герметизации в асептических условиях.

Классы С и D: Чистые зоны для ведения технологических операций, допускающих более высокий риск контаминации, при производстве стерильной продукции, которая подвергается финишной стерилизации.

Допустимое число частиц в 1 м³ воздуха чистого помещения в оснащенном состоянии должно достигаться после короткого периода санитарной уборки в течение 15-20 минут после завершения технологических операций при отсутствии персонала. Допустимое число частиц для чистой зоны класса А в эксплуатируемом состоянии должно поддерживаться в зоне, которая непосредственно окружает продукцию и, когда продукция или открытая емкость подвергается воздействию окружающей среды.

При проектировании новых предприятий фармацевтической продукции зарубежными проектировщиками предусматривается дополнительная контролируемая зона чистоты **К**, к которой относятся производственные помещения или окружающая зона визуального контроля и упаковки продукции, материальный шлюз в зону **D**, карантинные и складские помещения хранения сырья, материалов, первичной упаковки и полупродуктов с фиксируемыми и контролируемыми параметрами. Так, кратность воздухообмена в них должна быть не

ниже 5,0; 2-х ступенчатая очистка воздуха (причем на первой ступени рекомендуются фильтры класса G4 с эффективностью не менее 90%, на второй – фильтры класса S9 с эффективностью не менее 95%).

Для достижения соответствующих классов чистоты требуется кратность воздухообмена, учитывающая размер помещения, находящееся в нем количество оборудования и численность персонала.

Для подтверждения класса чистоты зон в эксплуатируемом состоянии в них необходимо периодически осуществлять микробиологический контроль с использованием метода седиментации на пластины, отбора проб воздуха и с поверхностей. Следует дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции (табл. 20.2).

Таблица 20.2

Рекомендуемые пределы при микробиологическом контроле чистых зон в эксплуатируемом состоянии в колониевообразующих единицах (КОЕ)

Класс чистоты	В воздухе КОЕ/м ³	Седиментация на пластину (d =90мм) КОЕ/ 4 ч	Контактные пластины (d =55мм) КОЕ/пластина	Отпечаток 5 паль- цев в перчатке КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

20.2.2. Требования к производственным помещениям

Производственные помещения необходимо проектировать, располагать, приспособлять, оснащать, содержать и обслуживать таким образом, чтобы они соответствовали своему назначению, обеспечивали возможность проведения эффективной уборки и эксплуатации с целью исключения микробной и перекрестной контаминации, а также других факторов, которые могут отрицательно повлиять на качество продукции.

При проектировании, строительстве и реконструкции производственных помещений их объемно-планировочное решение и расположение оборудования должны соответствовать требованиям государственных строительных норм и других законодательных актов.

Помещения (в том числе производственные, складские, санитарно-бытовые) должны быть объединены в отдельные функционально-технологические блоки, при необходимости – с автономными системами инженерного обеспечения. Помещения для производства должны использоваться

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

строго по назначению и быть достаточно просторными, чтобы свести к минимуму риск смешения разных лекарственных средств, перекрестное загрязнение или пропуск одной из стадий технологического процесса. Они должны быть оснащены необходимым количеством оборудования.

Помещения следует располагать в соответствии с последовательностью технологического процесса и классов чистоты. Не допускается примыкание помещений классов чистоты А, В, С, D к наружным ограждающим конструкциям. Помещения более высокого класса чистоты необходимо располагать внутри помещений более низкого класса. Чистые зоны следует проектировать так, чтобы отсутствовала необходимость входа в них наблюдающего или контролирующего персонала.

Доступ персонала и/или поступление исходного сырья, материалов, полупродуктов и оборудования в чистые помещения разрешается только через воздушные шлюзы, которые обеспечены подачей стерильного воздуха в направлении «вниз». Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукта и наполнению сосудов должны выполняться в отдельных зонах внутри чистого помещения.

Различные двери воздушных шлюзов не должны открываться одновременно. Для предотвращения открывания более чем одной двери необходимы системы блокирования или звуковой сигнализации. Смежные помещения с другими классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Па. В каждом чистом помещении должна функционировать сигнальная система, предупреждающая о нарушении или прекращении процесса подачи стерильного воздуха.

Стены, пол и потолок должны быть гладкими, легко очищаемые, а соединение стен между собой и стен с полом должны иметь закругления радиусом 300 мм, а для надежной герметизации стыков всех конструктивных элементов следует использовать прокладки и специальные строительные герметики, не выделяющие пыль.

В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление пыли и микроорганизмов, а также обеспечить возможность многократного применения очищающих и дезинфицирующих средств. Материалы, применяемые при отделке производственных помещений, должны быть непылящими, негорючими, легко моющимися и устойчивыми к воздействию дезин-

фицирующих веществ. После завершения технологических работ помещение следует обрабатывать дезинфицирующими средствами и УФ-излучением.

К системам коммуникаций производственных помещений также предъявляются определенные условия: проектирование систем водопотребления, канализации и т.д. следует выполнять в соответствии с действующими нормами и правилами. Так, трубопроводы и технологические линии должны быть изготовлены из нержавеющей стали или других коррозионно-стойких материалов с учетом возможности из стерилизации; иметь наклон вниз для полного стекания жидкости и не иметь участков (изгибов, тупиков и др.), в которых может застаиваться перемещаемая жидкость. Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержания, а при необходимости должно быть указано направление потока и другие параметры.

Запрещается установка и использование раковин и стоков в помещениях с классами чистоты A/B, в других зонах между оборудованием и раковиной или стоком должно быть воздушное пространство. Стоки должны быть оснащены сифонами или водяными затворами для предотвращения обратного потока.

Помещения для подготовки к работе персонала должны быть спроектированы как воздушные шлюзы, их следует эксплуатировать таким образом, чтобы обеспечить разделение различных этапов смены одежды и тем самым свести к минимуму риск контаминации технологической одежды микроорганизмами и механическими частицами. В таких санпропускниках должны находиться закрывающиеся емкости для использованной одежды, а также моющие и дезинфицирующие средства для мойки и обработки рук. Последняя часть помещения для смены одежды в оснащенном состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и рабочая зона, в которую она ведет.

Подготовка производственных помещений – одно из важнейших мероприятий по обеспечению чистоты и сведению к минимуму механических и микробных загрязнений. Под санитарной подготовкой производственных помещений понимают комплекс мероприятий, которые состоят из влажной уборки, дезинфекции и УФ-облучения, направленных на достижение соответственного класса чистоты. Уборку производственных помещений следует проводить ежесменно, а генеральную – один раз в 5-6 дней или немедленно по требованию бактериолога.

Дезинфекция помещений и поверхностей оборудования приводит, как правило, к снижению микроорганизмов на 40-60% от их исходного содержания.

При выборе дезинфицирующего вещества необходимо учитывать не только его бактерицидные свойства и спектр действия, но и возможную токсичность для человека. Рекомендуется при уборке применять 2-6% раствор перекиси водорода, 1%-ный раствор дегмина, 0,5%-ный раствор хлоргексина биглюконата, растворы рецептуры «С4» и «Стерилиум» или другие специальные дезинфектанты и детергенты. Однако продолжительное использование какого-либо дезинфицирующего средства приводит к образованию устойчивых штаммов микроорганизмов. Поэтому рекомендуют дезинфицирующее средство менять каждые 10-14 дней или применять несколько типов.

Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах А и В, должны быть стерильными, а для снижения микробиологической контаминации в недоступных местах может быть применена фумигация чистых зон.

20.2.3. Обеспечение производственных помещений чистым воздухом

Воздух производственных помещений – потенциальный источник загрязнения лекарств, поэтому его очистка является одним из ключевых заданий подготовки производства. Уровень чистоты воздуха, находящегося в помещении, определяет класс чистоты.

Для получения воздуха с необходимыми характеристиками должны применяться способы, которые прошли валидацию, внесены в производственные регламенты и разрешенные в установленном порядке уполномоченным органом.

Для обеспечения производства стерильных препаратов обеспыленным стерильным воздухом используют как обычные системы турбулентной вентиляции, обеспечивающие стерильность воздуха в помещении, так и системы с ламинарным потоком воздуха по всей площади помещения или в определенных рабочих зонах.

При **турбулентном потоке** очищенный воздух содержит до 1000 частиц в 1 м³ воздуха, при подаче воздуха ламинарным потоком по всему объему помещения содержание частиц в воздухе в 100 раз меньше.

Помещения с **ламинарным потоком** – это такие помещения, в которых воздух подается по направлению к рабочей зоне через фильтры, занимающие всю стену или потолок, и удаляется через поверхность, противоположную входу воздуха.

Различают две системы: **вертикальный ламинарный поток**, при котором воздух движется сверху через потолок и уходит через решетчатый пол, и

горизонтальный ламинарный поток, при котором воздух поступает через одну, а уходит через противоположную перфорированную стенку. Ламинарный поток уносит из комнаты все взвешенные в воздухе частицы, поступающие от любых источников (персонал, оборудование и др.).

В чистых помещениях должен создаваться ламинарный поток. Системы ламинарного воздушного потока должны обеспечивать равномерную скорость движения воздуха: около 0,30 м/с для вертикального и около 0,45 м/с для горизонтального потоков. Более точная скорость движения воздуха зависит от типа применяемого на предприятии оборудования.

На рис. 20.1 показаны различные схемы подачи обеспыленного воздуха в производственное помещение.

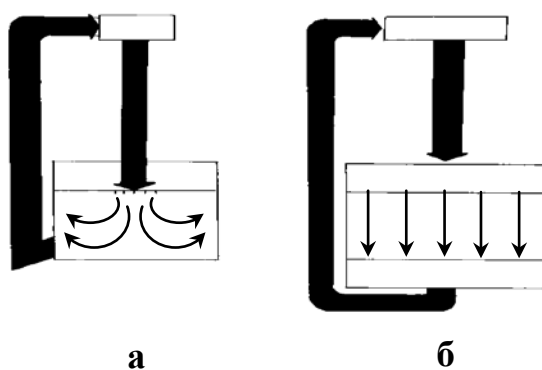


Рис. 20.1. Схема подачи обеспыленного воздуха:

а – турбулентный поток, б – вертикальный ламинарный поток

Система подготовки вентиляционного воздуха является критическим фактором, обеспечивающим надлежащие условия производства и класса чистоты производственного помещения. Под вентиляционным воздухом, поступающим в помещения производства стерильных препаратов, подразумевается воздух, очищенный от механических частиц и микроорганизмов в системе подготовки двух или трехступенчатой фильтрации.

В помещениях D класса чистоты подают воздух, прошедший одну ступень очистки. Очистка воздуха, подаваемого в помещения C класса чистоты, двухступенчатая, а в помещения A и B класса чистоты – только 3-х ступенчатая.

На первой ступени используют, как правило, фильтры предварительной очистки типа ФМ (мешочные фильтры), ФРП (сухие рулонные фильтры), ФЯВ, ФЯП, ФЯЛ или ФЯУБ (ячейковые фильтры), предфильтры «PREFIL» и «KOFIL», которые освобождают воздух от механических частиц. Их устанавливают на входе в кондиционер или приточную вентиляционную камеру.

Вторая ступень подготовки воздуха осуществляется комбинированными фильтрами типа ФР5, ФПП, «ЛАЙК», а также фильтрами типа «MULTISACK» или «MULTIGLAS» и т.д., которые устанавливают непосредственно перед воздухоподаточным устройством и предназначены для тонкой фильтрации воздуха от бактерий и твердых частиц при концентрации пыли $0,5 \text{ мг/м}^3$. В последнее время широкое распространение получили эффективные воздушные фильтры HEPA (High-efficiency particulate air), VEPA, ULPA и др.

Третья ступень осуществляется стерилизующими воздушными фильтрами разных конструкций, например «ABSOFIL», «HEPA», «SUPER-ULPA» с эффективностью очистки 99,999 995%, которые устанавливают непосредственно в месте подачи воздуха в рабочую зону.

В чистые помещения с целью обеспечения стерильности, вдувается воздуха больше, чем отсасывается. Избыточный нагнетаемый стерильный воздух просачивается через неплотности в ограждениях, дверях и предотвращает попадание в эти помещения нефильтрованного воздуха снаружи.

Для обеспечения требуемой чистоты воздуха в системах «вертикальный ламинарный поток» и «горизонтальный ламинарный поток» в отечественной промышленности применяют фильтрующие установки, состоящие из фильтров предварительной грубой очистки воздуха, вентилятора и стерилизующего фильтра (рис. 20.2.).

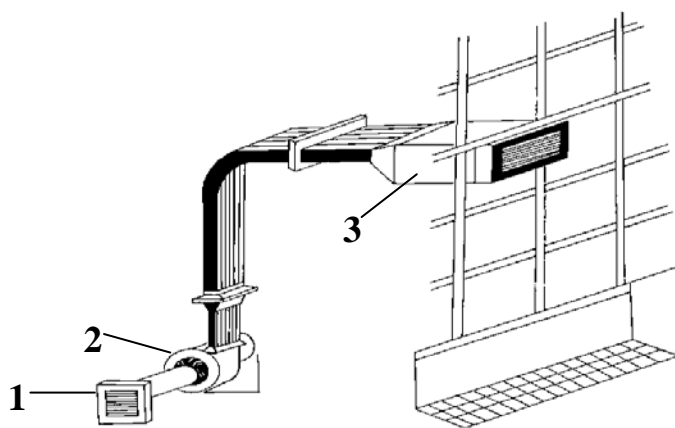


Рис. 20.2. Установка для фильтрации воздуха:

1 – фильтр глубокой очистки; 2 – вентилятор; 3 – фильтр тонкой очистки

На многих предприятиях используются системы вентиляции и кондиционирования воздуха, предназначенные для поддержания внутреннего микроклимата, заданного класса чистоты, заданных параметров давления между помещениями и кратности воздухообмена.

Расчетную производительность систем вентиляции и кондиционирования воздуха определяют из условий, необходимых для обеспечения требуемых параметров: скорости потока воздуха, чистоты воздуха, влажности и температуры в рабочей зоне с учетом принятой схемы организации воздухообмена.

Очистка вытяжного воздуха также должна осуществляться через фильтры грубой или тонкой очистки для защиты окружающей среды от возможных вредных или опасных выбросов из производственных помещений. Система обеспечения воздухом в помещениях производства бета-лактамов должна быть полностью изолированной от систем воздухообмена производств других лекарственных средств.

При необходимости здание должно иметь систему обеспечения сжатым воздухом, азотом и т.д., а также технологическую схему их распределения по всем производственным помещениям, где это нужно. Для очистки сжатого воздуха и других газов могут использоваться фильтры типа ФЭП с фторопластовой фильтровальной перегородкой. Надежные и экономичные в эксплуатации фильтры Aervent 50 фирмы «Millipore» предназначены для стерильной фильтрации воздушных и газовых потоков незначительного масштаба. Гидрофобная полипропиленовая мембрана Aervent фильтра Opticap 0,2 мкм предназначена для стерильной фильтрации газов или жидкостей, не содержащих воду. Патронные фильтры Opticap с мембраной Durapore из поливинилфторида удаляют загрязнения частиц наименьших размеров (ниже 0,1 мкм), а фильтры типа Optiseal стерилизуют воздушные или газовые потоки в ферментерах, биореакторах, лиофилизаторах, стерилизаторах, стерильных газовых процессах.

Внутри помещения дополнительно могут устанавливаться передвижные системы рециркуляционные воздухоочистители ВОПР-0,9 и ВОПР-1,5, которые обеспечивают быструю и эффективную очистку воздуха за счет механической фильтрации его через фильтр из ультратонких волокон и ультрафиолетовой радиации. Воздухоочистители могут использоваться во время работы, т.к. не оказывают отрицательного влияния на персонал и не вызывают неприятных ощущений.

Для создания сверхчистых помещений или отдельных зон внутри него размещается специальный блок или ламинар, в которые подается автономно ламинарный поток стерильного воздуха.

Подготовка и контроль воздуха на механические примеси и микробиологическую обсемененность, а также оценка эффективности работы воздушных

фильтров должны проводиться согласно нормативной документации, утвержденной на предприятии.

20.2.4. Требования, предъявляемые к персоналу и спецодежде

Оснащение производства системами с ламинарным потоком и подача в помещение чистого и стерильного воздуха еще не решают проблемы чистого воздуха, т.к. работающий в помещении персонал также является активным источником загрязнения. Поэтому в чистых производственных помещениях во время работы должно находиться минимальное количество рабочих, предусмотренное соответствующими инструкциями.

В течение одной минуты человек, не двигаясь, выделяет 100 тыс. частиц. Эта цифра возрастает до 10 млн. во время интенсивной работы. Среднее количество микроорганизмов, выделяемых человеком за 1 минуту достигает, 1500-3000. Поэтому защита лекарств от загрязнений, источником которых служит человек, одна из основных проблем технологической гигиены и решается она, в основном, благодаря личной гигиене сотрудников и использованию технологической одежды.

Персонал, входящий в производственное помещение, должен быть одет в специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям. Технологическая одежда персонала должна соответствовать классу чистоты той зоны, в которой он работает, т.е. максимально защищать продукт производства от частиц, выделяемых человеком.

К персоналу и технологической одежде, предназначенной для зон разных классов чистоты, предъявляются следующие требования:

Класс чистоты D. Волосы (борода, усы) должны быть закрыты. Следует носить защитный костюм общепринятого назначения и соответствующую обувь или бахилы.

Класс чистоты C. Волосы (борода, усы) должны быть закрыты. Необходимо носить костюм (цельный или из двух частей) с плотно прилегающими манжетами к запястьям, высоким воротником и соответствующую обувь или бахилы. Одежда и обувь не должны выделять ворс или другие частицы.

В помещениях **класса чистоты A/B** следует носить стерильные брючный костюм или комбинезон, головной убор, бахилы, маску, резиновые или пластиковые перчатки. По возможности, следует использовать одноразовую или специализированную технологическую одежду и обувь с минимальным

ворсоотделением и пылеемкостью. Нижняя часть брюк должна быть спрятана в бахилы, а рукава – в перчатки. Головной убор должен полностью закрывать волосы и быть вставленным в воротник костюма.

Особое значение имеет ткань, из которой изготавливается технологическая одежда. Она должна обладать минимальным ворсоотделением, пылеемкостью, пылепроницаемостью, а также воздухопроницаемостью не ниже $300 \text{ м}^3/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$, гигроскопичностью не менее 7%, не накапливать электростатического заряда. За рубежом для технологической одежды применяют ткани из полиэфирных, полипропиленовых или полиалкидных волокон, у нас – ткань из лавсана с хлопком.

Большое значение играет и частота смены одежды, зависящая от климатических условий и времени года. При наличии кондиционного воздуха одежду рекомендуется менять не реже 1 раза в смену, а защитную маску каждые 2 часа. Резиновые перчатки следует менять после каждого контакта с кожей лица, а также в любом случае, когда возникла опасность их загрязнения.

К работающим в чистых зонах, необходимо предъявлять высокие требования в отношении личной гигиены и чистоты. В чистых помещениях запрещается носить наручные часы, ювелирные изделия, использовать косметические средства. Сотрудники обязаны ставить в известность своего непосредственного начальника о любых недомоганиях или иных обстоятельствах, которые могут повышать риск контаминации стерильных лекарственных средств.

Весь работающий в чистых зонах персонал (включая занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), должен регулярно проходить профессиональное обучение, связанное с надлежащей практикой производства стерильной продукции, гигиеной и основами микробиологии.

20.2.5. Требования к технологическому процессу

Производство стерильной продукции должно осуществляться по методикам, четко изложенных в технологических регламентах и производственных инструкциях, с учетом принципов и правил GMP, как необходимого условия для получения готовой продукции высокого качества в соответствие с регистрационной и лицензионной документацией.

Не допускается изготавливать различные лекарственные средства одновременно или последовательно в одном и тот же помещении за исключением случаев, когда отсутствует риск перекрестной контаминации, а также возмож-

ность смешивания или перепутывания разных видов исходного сырья, полу-продуктов, материалов, промежуточной и готовой продукции.

Контроль в процессе производства, который проводится в производственных помещениях, не должен негативно влиять на технологический процесс и качество продукции.

На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму контаминацию. Интервалы времени между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должны быть минимальны и иметь ограничения (лимиты времени), установленные в процессе валидации.

Препараты, содержащие живые микроорганизмы, запрещается производить и фасовать в помещениях, предназначенных для производства других лекарственных средств.

Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и микробиологическую контаминацию, а также, при необходимости на контаминацию эндотоксинами, чтобы гарантировать соответствие качества воды требованиям нормативной документации.

Любой газ, контактирующий в ходе технологического процесса с растворами или другой промежуточной продукцией, должен пройти стерилизующую фильтрацию.

Материалы, которым свойственно образование волокон с их возможным выделением в окружающую среду, как правило, не должны применяться в чистых помещениях; а при ведении технологического процесса в асептических условиях их использование полностью запрещается.

После стадий (операций) окончательной очистки первичной упаковки и оборудования при дальнейшем ведении технологического процесса они должны использоваться таким образом, чтобы не происходила их повторная контаминация.

Эффективность любых новых методик, замены оборудования и способов ведения технологического процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять согласно разработанным графикам.

Производство стерильной продукции *в зависимости от способа достижения стерильности* подразделяют на следующие категории:

- Производство, предусматривающее финишную стерилизацию.

– Производство, выполняемое в асептических условиях на одном или всех этапах.

На рис. 20.3 показана последовательность технологических операций, предусматривающих разные условия производства стерильной продукции.



Рис. 20.3. Схема технологического процесса производства стерильных препаратов для парентерального применения

При производстве продукции, стерилизуемой в первичной упаковке, подготовку исходного сырья и первичной упаковки, а также приготовление

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

многих видов лекарственных средств необходимо проводить в чистых зонах с классом чистоты не ниже D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами, требующийся для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет собой особый риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, или ее стерилизации предшествует достаточно длительный период времени, или технологический процесс ведется в основном в открытых емкостях, приготовление должно осуществляться в зоне с классом чистоты C.

Фасовка продукции в первичную упаковку перед окончательной стерилизацией должна осуществляться в зоне с классом чистоты не ниже C.

Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды (например, наполнение первичной упаковки происходит медленно или первичная упаковка имеет широкое горло или заполненные первичные упаковки находятся открытыми больше нескольких секунд перед герметизацией), фасовка должна осуществляться в зоне с классом чистоты A и окружающей средой не ниже класса C.

Суспензии и эмульсии необходимо изготавливать и фасовать перед окончательной стерилизацией в помещениях с качеством воздуха класса чистоты C.

В производстве продукции, получаемой в асептических условиях, подготовленная первичная упаковка должна находиться в чистой зоне с окружающей средой не ниже класса чистоты D. Обработка стерильного исходного сырья и первичной упаковки, если в последующем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, должна осуществляться в рабочей зоне с классом чистоты A при классе чистоты окружающей ее среды B.

Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации должно проводиться в окружающей среде с классом чистоты C. Если стерилизующая фильтрация растворов не предусмотрена, обработка исходного сырья и продукции должна проводиться в зоне чистоты A при классе чистоты B окружающей среды.

Технологические операции по приготовлению и фасовке продукции в асептических условиях должны осуществляться на рабочем месте с классом чистоты A и в окружающей среде, соответствующей классу B.

Транспортирование неокончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией (например, лиофилизированной) должно до завершения процесса

укупорки проводиться либо в зоне с классом чистоты А, либо в герметичных передаточных устройствах в окружающей среде класса В.

Приготовление и фасовка стерильных суспензий, эмульсий, мазей и т.д. должны проводиться в рабочей зоне с классом чистоты А, когда их приготовление происходит в открытых емкостях и не предусмотрена последующая стерилизующая фильтрация.

Принципы GMP требуют уделять основное внимание не столько контролю готового продукта, сколько обеспечению его качества за счет правильной организации и совершенной технологии производства: все образцы в партии продукта должны быть одинаковыми и не содержать загрязнений.

Это потребовало организации «чистых» помещений, что связано с большими финансовыми затратами. Так, расходы на подготовку воздуха для помещений класса чистоты А в 1,5 раза превышают расходы на технологический процесс, а для помещений классов С и D составляют 25 – 75% от этих расходов. Поэтому во всем мире сейчас прослеживается тенденция к ограничению объемов зон с очищенным воздухом за счет разработки и использования технологического оборудования класса CIP (Clean In Place – очистка на месте) и перехода к барьерным изолирующим технологиям.

Ограничение объемов зон очистки не только повышает качество обрабатываемого воздуха, но и наиболее целесообразно с экономической точки зрения.

Использование **изолирующих технологий** (например, полностью замкнутые и автоматизированные системы) сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно сокращается риск микробной контаминации продукции, производимой в асептических условиях, из окружающей среды. Изолирующие технологии предусматривают применение различных типов герметизированных систем, модулей, изоляторов и т.д., включающих специальные передаточные устройства и даже оборудование для стерилизации. Изолятор и окружающая его среда должны быть спроектированы таким образом, чтобы в соответствующих рабочих зонах достигалось требуемое качество воздуха.

20.2.6. Требования к технологическому оборудованию

В создании условий, предотвращающих возможность микробного обсеменения ПЛС, важную роль играет оборудование, реализующее технологиче-

ские процессы. Это определяет ряд требований к конструкции технологического оборудования, выбору форм, материалов и покрытий его деталей.

Производственное оборудование не должно отрицательно влиять на качество продукции. Части или поверхности оборудования, контактирующие с продукцией, изготавливают из материалов, которые не вступают с ней в реакцию, не обладают абсорбционными свойствами и не выделяют какие-либо вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции.

Оборудование, используемое для работы в чистых помещениях, должно быть сконструировано и размещено таким образом, чтобы его эксплуатацию, обслуживание и ремонт можно было проводить за пределами чистых зон. Оно должно иметь регистрирующие устройства для контроля параметров процесса.

Во избежание загрязнения ПЛС в процессе их производства необходимо, чтобы применяемое оборудование имело гладкие обтекаемые поверхности без выступов, решеток и щелей, где возможно скопление пыли, а также обладало соответствующими аэродинамическими свойствами для предотвращения турбулентных потоков воздуха.

В последнее время наметилась тенденция к созданию локальных чистых зон благодаря использованию новейших технологий и оборудования, позволяющих сводить до минимума или исключать присутствие персонала в производственных помещениях. Это позволяет создать особую чистоту в ограниченном объеме, непосредственно в зоне обработки материала, в результате чего сохраняются санитарно-гигиенические условия во всем производственном помещении.

Одним из путей решения этих задач является применение современных *автоматических линий* ампулирования парентеральных препаратов. Такие точно-автоматизированные линии имеют очевидные преимущества перед оборудованием, предназначенным для выполнения только одной какой-либо операции. Использование автоматических линий позволяет практически полностью исключить физический труд человека путем применения приборов, автоматов и машин, объединенных автоматическим средством транспортирования предметов труда и автоматизации производственного процесса.

Передача исходного сырья и материалов внутрь и наружу производственных зон является одним из наиболее серьезных источников контаминации. Поэтому конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с

одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем с зоной их стерилизации (стерилизующий туннель).

Изоляторы могут быть введены в работу только после соответствующей валидации, которая должна учитывать все критические показатели изолирующей технологии (например, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, технологии передачи средств и материалов и целостность изолятора).

20.2.7. Требования к контролю качества

Каждое предприятие-производитель должно иметь независимую службу контроля качества и контрольную (испытательную) лабораторию, оснащение которой позволяет проводить все требуемые испытания. Такая лаборатория или отдел контроля качества (ОКК) должны быть отделены от производственных помещений и других лабораторий (биологической, микробиологической и т.д.).

Во время технологического процесса производства ПЛС обязательно проводят промежуточный (постадийный) контроль качества, т.е. после каждой технологической стадии (операции) проводится бракераж полупродуктов, не отвечающих определенным требованиям. Так, после растворения (изотонизации, стабилизации и т.д.) лекарственного вещества, контролируется качественный и количественный состав, рН раствора, плотность и др.; после операции наполнения – проверяется выборочно объем наполнения сосудов и т.п.

Поступившее сырье, материалы, полупродукты, а также изготовленная промежуточная или готовая продукция сразу же после поступления или окончания технологического процесса до принятия решения о возможности их использования должны находиться в карантине. Готовая продукция не допускается к реализации до тех пор, пока ее качество не будет признано удовлетворительным. Методы и методики оценки качества ПЛС контролируемых параметров должны быть приведены в ГФУ, АНД или другой нормативной документации.

Таким образом, важными вопросами для всех видов лекарственных средств парентерального назначения, является скорейшее внедрение и точное исполнение мероприятий и норм надлежащих правил производства, которые обеспечивают защиту стерильной продукции от различного рода загрязнений и гарантируют высокое качество отечественной фармацевтической продукции.

20.3. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПЕРВИЧНЫХ УПАКОВОК ДЛЯ СТЕРИЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ

Задачей каждого фармацевтического предприятия является производство в оптимальных условиях высококачественных фармацевтических препаратов и надежная доставка их к потребителю. При этом наряду с жесткими требованиями к производству стерильной продукции, такие же высокие требования должны предъявляться к первичной упаковке, упаковочным средствам и материалам, контактирующими с препаратом.

Парентеральные лекарственные средства (ПЛС) заводского производства выпускаются в сосудах из стекла (ампулы, карпулы-картриджи, флаконы, бутылки, шприцы), в прозрачных пластмассовых упаковках из полимерных материалов (флаконы, шприц-ампулы, шприцы, мягкие контейнеры).

Контейнеры для ПЛС подразделяют на две группы:

- однодозовые, содержащие определенное количество препарата, предназначенное для однократной инъекции;
- многодозовые, обеспечивающие возможность многократного отбора из сосуда определенного количества содержащегося в нем препарата без нарушения стерильности.

Объем лекарственного средства в однодозовом контейнере должен быть достаточным для отбора и введения номинальной дозы при использовании обычного метода введения.

Многодозовые водные ПЛС должны содержать соответствующий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением препаратов, обладающих соответствующими антимикробными свойствами. При выпуске препарата для парентерального введения в многодозовом контейнере необходимо указывать меры предосторожности по его введению и особенно условия хранения между отбором доз.

К однодозовым сосудам относят шприц-ампулу – это тьюбики из полимерных материалов с инъекционной иглой, защищенной колпачком.

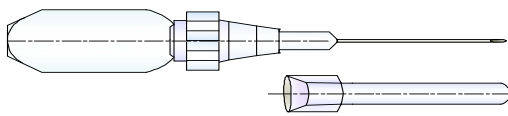


Рис. 20.4. Общий вид шприц-ампулы

Относительно новым видом контейнера для парентеральных растворов является карпула, представляющая собой стеклянный или пластиковый цилиндр с силиконовым или резиновым плунжером в виде поршня с одной стороны и резиновой дентальной пробкой и металлическим колпачком – с другой. Внутренний объем карпулы обычно составляет 1,5 – 3,0 мл, а для осуществления инъекции картридж вставляют в карпульный шприц.



Рис. 20.5. Общий вид карпулы

Примером многодозовых сосудов являются флаконы и бутылки вместимостью от 5 до 500 мл, изготовленные из стекла или полимерных материалов. Перспективными контейнерами для инфузионных растворов являются гибкие контейнеры, изготовленные из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ), представляющие собой прозрачные полимерные пакеты вместимостью 100, 250, 500 и 1000 мл, термосваренные по периметру.

Наиболее распространенным представителем однодозового сосуда является ампула.

20.3.1. Ампулы какместилища 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 капилляров («стеблей»), которые служат для наполнения и опорожнения ампул. Капилляры могут быть ровные, с раструбом или с пережимом. Пережим на капилляре препятствует попаданию раствора в верхнюю его часть при запайке и улучшает условия вскрытия ампул перед инъекцией. В 1996 году введены ампулы с цветным кольцом излома.

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

Ампулы должны соответствовать форме и геометрическим размерам, указанным в комплекте технической документации, утвержденной в установленном порядке. Отклонение от округлости ампул, определяемое разностью двух взаимно-перпендикулярных диаметров, не должно превышать предельных отклонений.

Ампулы, как правило, изготавливают из бесцветного стекла, иногда – из желтого и редко из цветного. Обычно получают ампулы с плоским доньшком, хотя по технологическим причинам доньшко ампулы должно быть вогнуто вовнутрь. Это обеспечивает устойчивость ампулы и возможность осадить в этом пристеночном углублении осколки стекла, образовавшиеся при открывании. Дно должно обеспечивать устойчивость пустой ампулы с обрезанным стеблем на горизонтальной плоскости. Допускается вогнутость дна ампул не более 2,0 мм.

В нашей стране выпускаются ампулы шприцевого и вакуумного наполнения с различной маркировкой (рис. 20.6).

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.

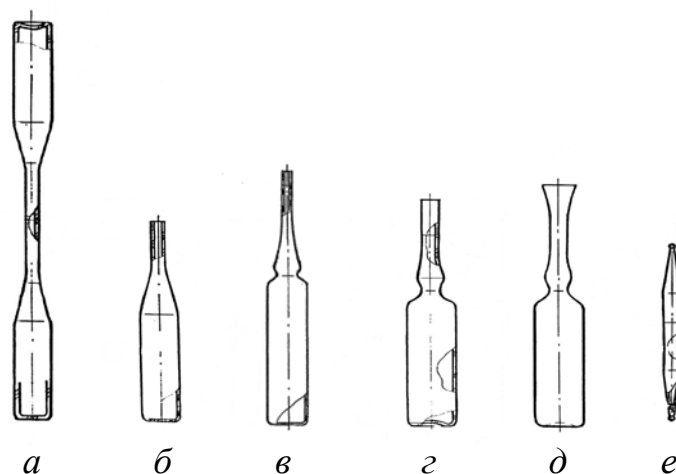


Рис. 20.6. Форма и типы стеклянных ампул:

a – тип С; *б*- тип ВО; *в* – тип ВПО; *г* – тип ИП-В; *д* – тип ИП-С; *е* – тип Г

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 ОСТ 64-2-485-85.

Фармацевтические предприятия могут пользоваться готовыми ампулами, изготовленными стекольными заводами, или выделять их сами на стеклодувных участках, работающих на предприятии.

20.3.2. Получение и требования к стеклу для стерильной продукции

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 принадлежит стеклам, сплавленным на основе кремнезема – силикатным стеклам. 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, из которой изготавливают так называемую кварцевую посуду, обладающую высокой термической и химической стойкостью.

Однако изготовить и запаять ампулу из кварцевого стекла практически 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 стекломассы вводят оксиды бора и алюминия, добавление магния оксида намного увеличивает его термическую устойчивость. Регулирование содержания бора, алюминия и магния оксидов повышает ударную прочность и снижает хрупкость стекла. Изменяя состав компонентов и их концентрацию, можно получить стеклянные изделия 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, транс-

портировки и хранения (это требование должно сочетаться с необходимой хрупкостью стекла для легкого вскрытия капилляра ампул); *термическая стойкость* – способность изделий из стекла не разрушаться при резких колебаниях температуры, в частности, при стерилизации; *химическая стойкость*, гарантирующая неизменность состава стекла и всех компонентов препарата.

Химическая стойкость стекла

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 слабокислых и нейтральных растворов, слой адсорбирует ионы водорода, а в раствор переходят ионы металлов, которые изменяют pH среды. В результате 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 месяцев.

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 такого воздействия 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 мелкоемких ампулах она больше, поэтому их химическая стойкость должна быть более высокой.

При этом возможны следующие явления:

- 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 сложноеэфирное 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.

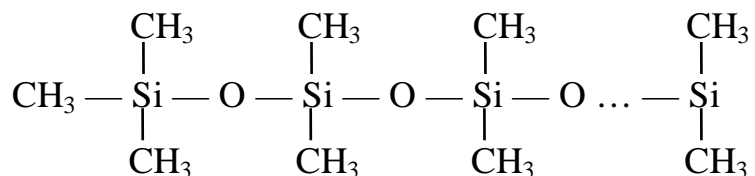
Выщелачивание из стекла ионов кальция может привести к образованию осадков труднорастворимых кальциевых солей. Такое явление наблюдается в растворах, содержащих фосфаты (в случае использования буферов) или кислый сульфит, пиросульфит натрия (добавляемые ингибиторы окисления). В последнем случае после 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 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 миграцию ионов щелочных металлов. Однако такие слои имеют небольшую толщину и при дли-

тельном хранении препарата в ампуле процесс выделения щелочных компонентов может возобновиться.

Наиболее часто применим способ обработки поверхности ампул силиконами. Силиконы – это кремнийорганические соединения следующего строения:



Отдельные цепочки могут соединяться кислородными мостиками, образуя двумерные и трехмерные полимерные решетки. Характерной особенностью силиконов является их химическая нейтральность и физиологическая безвредность.

В фармацевтической промышленности используют для покрытия стекла 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, разбавленные водой в соотношении 1:50-1:10000, происходит абсорбция молекул масла на поверхности стекла. Для получения прочной пленки сосуды нагревают в течение 3-4 часов при температуре 250°C или полчаса при температуре 300-350°C. Более простой способ – обработка ампул водной эмульсией силикона с последующим нагреванием в течение 1-2 часов при 240°C.

Силиконы способны покрывать стекло пленкой толщиной $6 \cdot 10^{-7}$ 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, т.к. 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.

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

В настоящее время используют и другие пути устранения процесса выщелачивания:

- использование неводных растворителей;

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

Таким образом, перечисленные факторы могут влиять на стабильность инъекционных растворов в ампулах и должны быть учтены при выборе первичной упаковки.

Классы и марки стекла для ПЛС

В зависимости от качественного и количественного состава, а также получаемых свойств, в настоящее время различают несколько классов и марок стекла, используемого в производстве ПЛС. Одним из важных показателей качества стеклянных контейнеров является их химическая стабильность.

Химическая стабильность стеклянных контейнеров выражается гидролитической стойкостью, класс которой определяют расходом кислоты хлористоводородной, израсходованной на титрование выделившихся щелочных компонентов стекла. Стеклянные контейнеры для ПЛС *по гидролитической стойкости* подразделяют на 3 класса. Составы некоторых марок стекла для ПЛС приведены в табл. 20.3.

Таблица 20.3

Марки и составы стекла для парентеральных лекарственных средств

Марка стекла	Состав стекла, % от массы								
	SiO ₂ ±0,50	Al ₂ O ₃ ±0,20	B ₂ O ₃ ±0,25	CaO+MgO ±0,30	Na ₂ O ±0,25	K ₂ O ±0,20	Fe ₃ O ₃ ±0,30	MnO ₂ ±0,50	BaO ±0,20
НС-3	72,80	4,50	6,0	6,90	8,10	1,70	–	–	–
НС-1	73,00	4,50	4,00	8,00	8,50	2,0	–	–	–
СНС-1	67,00	4,10	5,20	6,30	7,50	2,0	2,90	5,0	–
НС-2 НС-2А	73,00	3,5	2,50	8,00	11,00	2,0	–	–	–
АБ-1	73,00	3,0	–	9,50	13,50	1,0	–	–	–
УСП-1	72,00	4,0	8,0	0,5	5,0	2,0	–	–	–

К отечественным маркам ампульного стекла относятся НС – нейтральное и АБ – безборное стекло. Марка ампульного стекла НС-3 является 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. (напри-

мер, 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, в основном, для изготовления флаконов для крови и инфузионных препаратов. Безборное ампульное стекло марки АБ-1 является щелочным и используется для изготовления ампул и флаконов, в которые помещают устойчивые в масляных растворах вещества, так как в этом случае выщелачивание практически не происходит. Для светочувствительных субстанций используется стекло марки СНС-1 – светозащитное нейтральное стекло. С 1996 года в Украине введена новая марка стекла медицинского для изготовления ампул – УСП-1 (ТУ У 480945-002), соответствующего первому гидроклассу.

Определение основных показателей ампульного стекла

Качество ампульного стекла оценивают по следующим параметрам: *гидролитическая стойкость, остаточные напряжения; термическая стойкость; светозащитные свойства (для марки СНС-1)*. Для оценки качества некоторых нейтральных стекол дополнительно могут определять *температурный коэффициент линейного расширения, водостойкость и щелочестойкость и др.* 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 нормативно-технической документации.

Таблица 20.4

Сравнительные физико-химические свойства некоторых марок стекла

Показатели	УСП-1	НС-1	НС-3	НС-2
Термическая стойкость, °С не менее	170	130	150	145
Температурный коэффициент линейного расширения в интервале температур 20-400°С, $L \cdot 10^7 \text{ град}^{-1}$	60-65	68-72	63-67	78-82
Плотность, г/см ³	2,4-2,5	2,44-2,46	2,42-2,44	2,44-2,46
Водостойкость (мг Na ₂ O на 1 г стекла)	0,02-0,062	0,06	0,05	0,15
Щелочестойкость, мг/дм ²	75-140	85	100	85

Гидролитическая стойкость. Фармакопеи ведущих стран предлагают проводить определение гидролитической стойкости тремя методами:

- поверхностная гидролитическая стойкость;
- гидролитическая стойкость измельченного в порошок стекла;
- гидролитическая стойкость контейнера с обработанной поверхностью.

Для контейнеров из стекла I гидрокласса должно быть израсходовано не более 2,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты, для стекла II или III класса – не более 17,0 мл.

В таблице 20.4 приведены сравнительные характеристики различных марок ампульного стекла.

Остаточные напряжения. Чем резче охлаждение, тем значительнее температурный перепад внутри стекла и 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. Возникающие в стекле напряжения тем больше, чем выше при охлаждении перепад температуры между наружным и внутренним слоями стекла. 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*.

При резком охлаждении напряжения во внешнем слое стекла, стремящемся сократиться, могут превысить предел прочности, в стекле возникнут трещины, и изделие разрушится. Вероятность возникновения микротрещин в стекле повышается при тепловой стерилизации и контроле герметичности ампул из-за неравномерного их охлаждения. Внутренние напряжения могут также возникать при изготовлении ампул за счет неравномерного нагрева различных участков стеклодрота. Наиболее опасными для ампул являются напряжения, возникающие на границах резкого перехода тонких и толстых стенок и приводящие к растрескиванию ампул во время технологического процесса. Остаточные напряжения, в основном, и определяют термическую устойчивость ампул или флаконов.

Остаточные напряжения определяют поляризационно-оптическим методом по разности хода лучей в образце с помощью полярископа-поляриметра

ПКС-125, ПКС-250 и полярископа ПКС-500. Разность хода лучей Δ (нм) вычисляют по формуле:

$$\Delta = \frac{\lambda \cdot \varphi}{180} = 3\varphi, \quad (20.1)$$

где λ – при зеленом светофильтре (540 нм);

φ – угол поворота лимба анализатора, град.

Разность хода Δ^1 (млн⁻¹), отнесенную к 1 см пути луча в стекле, вычисляют по формуле:

$$\Delta^1 = \frac{\Delta}{l}, \quad (20.2)$$

где l – длина пути луча в напряженном стекле, см.

Не допускается остаточное напряжение, содержащее удельную разность хода Δ^1 более 8 млн⁻¹. Допустимыми считаются напряжения 300 мк (желтая окраска стекла). Для снятия остаточных напряжений стеклянные изделия подвергают отжигу.

Процесс отжига ампул и флаконов состоит из следующих стадий: нагрева до температуры, близкой к размягчению стекла, выдержки при этой температуре и медленного охлаждения.

Стеклянные контейнеры отжигают в специальных печах с газовым или электрическим нагревом. Печь состоит из трех камер: нагрева, выдержки (отжига) и охлаждения ампул. На верхнем своде камеры нагрева и выдержки в туннеле установлены газовые горелки инфракрасного излучения, под нижними чугунными плитами, образующими дно печи, помещены горелки инжекторного типа. Для отжига ампулы загружаются в металлические контейнеры капиллярами вверх; в одном контейнере помещается около 500 ампул вместимостью 10 мл. Кассеты в туннеле перемещаются с помощью конвейера.

В камерах нагрева и выдержки ампулы нагреваются до температуры 560-580°C с выдержкой при этой температуре около 10 минут. Зона охлаждения разделена на две части: в первую часть (по ходу движения) подается противотоком воздух, прошедший вторую часть и имеющий температуру около 200°C. В первой зоне этой камеры происходит постепенное охлаждение ампул в течение 30 минут. Во второй зоне ампулы быстро охлаждаются воздухом до 60°C за 5 минут, затем до комнатной температуры и проходят к узлу выгрузки. Принятый двухступенчатый процесс охлаждения исключает возможность возникновения повторных на-

пряжений в стекле ампул. Над верхним сводом печи установлен вентилятор подачи воздуха для охлаждения ампул. Боковые стены печи имеют смотровые окна для наблюдения за работой горелок.

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.

Термическая стойкость. Стекланные контейнеры должны обладать термической стойкостью, т.е. не разрушаться при резких колебаниях температуры. Проверку термической стойкости проводят в соответствии с требованиями нормативной документации, при этом перепад температур должен быть не менее 40 °С. Термостойкими должны быть не менее 98% изделий от взятых на проверку. Ампулы, флаконы и бутылки должны выдерживать перепад температур, указанных в табл. 20.5.

Таблица 20.5

Рекомендованный перепад температур для некоторых марок ампульного
стекла

Марка стекла	Перепад температур, °С
УСП-1	Не менее 170
СНС – 1	Не менее 170
НС – 3	Не менее 150
НС – 1	Не менее 130
АБ – 1	Не менее 130

Светозащитные свойства. Эти свойства испытывают у ампул, изготовленных из нейтрального светозащитного стекла измерением светопропускания в области спектра от 290 до 450 нм. Из цилиндрической части ампулы вырезают образец, тщательно промывают его, протирают, высушивают и помещают параллельно щели спектрофотометра. Определяют максимальный процент светопропускания, предельные границы которого приведены в таблице 20.6.

Таблица 20.6

Допустимые границы светопропускания для светозащитных стеклянных контейнеров I, II, и III гидроклаассов стекла

Номинальный объем контейнера, мл	Максимальное светопропускание (%)	
	Контейнеры, герметизированные запаиванием	Контейнеры с пробками
до 1	50	25
от 1 до 2	45	20
от 2 до 5	40	15
от 5 до 10	35	13
от 10 до 20	30	12
Более 20	15	10

Сила излома ампул с цветным кольцом определяется на установке, схема которой приведена на рис. 20.7, со следующими характеристиками: скорость испытания – 10 мм/мин; предел измерения силы – 200 Н; температура проверяемой ампулы $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Количество ампул с цветным кольцом излома для определения силы излома должно быть не менее 0,01% от партии.

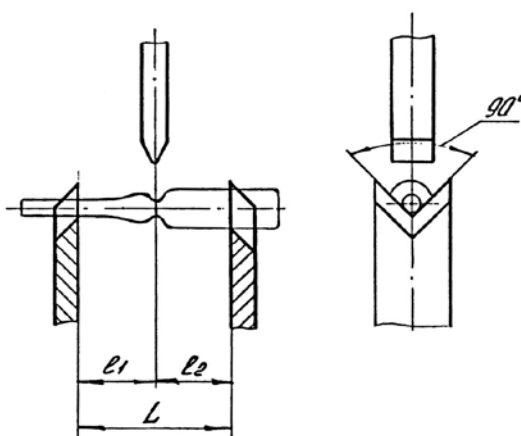


Рис.20.7. Установка для определения силы излома

Сила излома ампул с цветным кольцом излома должна соответствовать показателям, приведенным в табл. 20.7.

Таблица 20.7

Значение силы излома ампул

Номинальная вместимость, мл	Сила излома, Н	Длина $L=l_1+l_2$
1	От 30 до 70 (вкл.)	$36 = 18 + 18$
2	От 30 до 70 (вкл.)	$36 = 18 + 18$
10	От 30 до 90 (вкл.)	$60 = 22 + 38$

Радиальное биение стебля ампул относительно оси корпуса. Радиальное биение стебля ампул относительно оси корпуса и радиальное биение кони-

ческих концов относительно оси цилиндрической части ампулы типа Г проверяется в помощью универсальной стойки типа СТ по ГОСТ 10197 или ТУ 2-034-623, призмы проверочной по ТУ 2-034-439 или ТУ 2-034-812 и индикатора часового типа по ГОСТ 577.

Проверяемую ампулу укладывают на поверочную 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 в таблице 20.8.

Таблица 20.8

Допустимое радиальное биение стебля ампул

Тип ампул	Вместимость ампул, мл	Радиальное биение, мм
ИП	1, 2	1,0
ИП	3	1,2
ИП	5, 10, 20	1,5
ВО и С	1, 2, 3	1,7
ВО и С	5	2,0
ВПО	10	2,0

20.3.3. Изготовление стеклянных ампул

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

Изготовление стеклодрота и требования к его качеству. Стеклодрот изготавливается на стекольных заводах из медицинского стекла. Качество дрота регламентируется по следующим показателям: равностенность, прямолинейность, стандартность по размеру, отмываемость 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.

Дрот производится из жидкой стеклянной массы путем вытягивания на специальных линиях, установленных возле стекловаренных печей. Длина трубок должна составлять 1500 ± 50 мм, наружный диаметр от 8,0 до 27,00 мм, что регулируется изменением количества стекломассы, поступающей на формовочные устройства, изменением величины давления воздуха и скорости вытягивания.

Дефекты стеклянных трубок, в основном, определяются качеством стекломассы. Стекло, которое получают в промышленных печах, всегда имеет те

или иные включения, которые можно разделить на три вида: газовые, стекловидные и кристаллические.

Газовые включения характеризуются наличием в стекле различных газов, которые могут быть в виде пузырьков (видимые включения) и растворенными 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, которые называются 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 стеклосырья, 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) являются главным дефектом стекломассы. Они понижают механическую прочность и термическую устойчивость изделия из стекла, ухудшают 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 являются попадание в стекломассу инородных веществ и недостаточная гомогенизация 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 использовать 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

и автоматизации ампульного производства. С этой целью дрот калибруют по наружному диаметру с помощью калибровочных машин.

Мойка и сушка дрота. Известно несколько способов мойки дрота. Самым распространенным является 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 является способ мойки с помощью ультразвука. Установка такой 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 отверстия трубок из сопел подается струя воды. Таким образом, воздействие ультразвука сочетается со струйной мойкой. Вымытые трубки подвергаются сушке 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) добавляется механическая вибрация трубок с высокой частотой.

Выделка ампул. В европейских странах и в нашей стране ампулы изготавливают на стеклоформующих автоматах роторного типа при вертикальном положении трубок и непрерывном вращении ротора. Производительность таких автоматов колеблется в пределах 5000-10000 ампул в час. Они имеют автоматическую систему подачи трубок в рабочую зону, благодаря чему один рабочий может одновременно обслуживать две или три машины. На отечественных заводах применяются автоматы производства Венгрии, Германии, Италии и др.

Внутри станины – основания автомата – расположен привод непрерывно вращающейся карусели, несущей на себе определенное количество 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 и на

котором расположены направленные внутрь подвижные горелки. Кольцо несет на себе также приспособления для формирования пережима капилляра ампул и другие необходимые приспособления. В центральной зоне карусели смонтирована труба для отсоса и отвода горячих газов, образующихся при работе автомата. В нижней его части у места выхода готовых ампул могут быть расположены приспособления для резки, сортировки и набора в кассеты готовых ампул. На рис. 20.8 представлена схема получения ампул на автоматах этого типа.

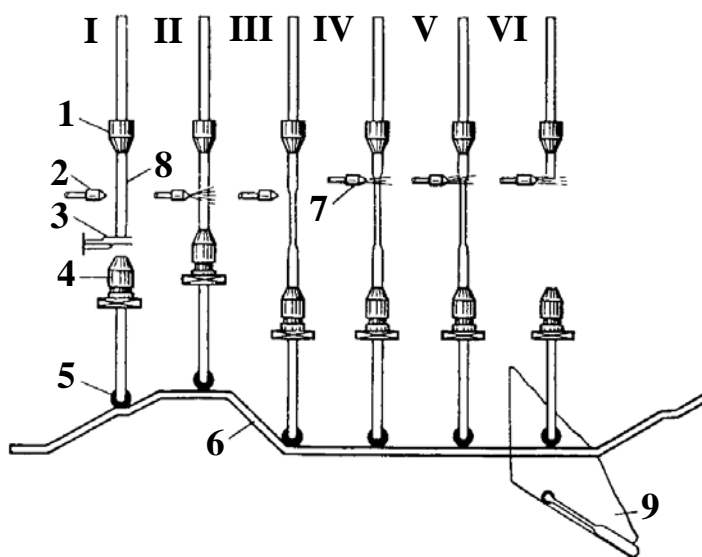


Рис. 20.8. Принцип работы полуавтомата ИО-8 «Тунгсрам» (Венгрия) для выделки ампул:

1 – верхний патрон; 2 – горелка; 3 – ограничительный упор; 4 – нижний патрон; 5 – ролик; 6 – копир; 7 – горелка с острым пламенем; 8 – стеклянная трубка; 9 – готовая ампула

Трубки загружаются в накопительные барабаны и последовательно проходят 6 позиций:

I. Трубки подаются из накопительного барабана внутрь патрона и с помощью ограничительного упора устанавливается их длина. Верхний патрон сжимает трубку, оставляя ее на постоянной высоте;

II. К трубке подходят оттяжная горелка с широким пламенем и разогревает ее участок, подлежащий растяжке. В это время нижний патрон, двигаясь по копиру, поднимается вверх и зажимает нижнюю часть трубки.

III. После разогрева стекла нижний патрон опускается вниз и размягченный участок трубки растягивается, образуя капилляр ампулы;

IV и V. Далее отрезная горелка с острым пламенем отрезает уже готовую ампулу, одновременно формируя (запаявая) донышко последующей ампулы;

VI. При дальнейшем вращении ротора (карусели) раскрываются зажимы нижнего патрона и готовые ампулы сбрасываются в накопительный лоток. Трубка с запаянным донышком подходит к ограничительному упору 1-й позиции и цикл работы автомата повторяется.

Производительность полуавтомата ИО-8 при изготовлении ампул вместимостью 1-10 мл при изготовлении спаренных ампул – 3500-4000 ампул в час. Конструкция автомата позволяет изготавливать одинарные ампулы, двойные (спаренные) ампулы и ампулы сложной конфигурации.

Основным недостатком данного способа является образование внутри ампул вакуума при охлаждении их до комнатной температуры. При вскрытии капилляра образующиеся осколки и стеклянная пыль засасывается внутрь ампулы. Для решения этой проблемы было предложено наносить на капилляр ампулы кольцевую риску (надрез) с последующим покрытием ее специальным составом для удержания осколков.

Другой вариант решения задачи для обеспечения вскрытия ампулы без образования стеклянной пыли предусматривает производство ампул, в свободном объеме которых находится инертный газ под небольшим давлением – в этом случае предполагается, что при вскрытии ампулы выходящий газ отбросит осколки стекла и пыль, и они не попадут в инъекционный раствор.

В последнее время для получения безвакуумных ампул в момент отрезки, 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 формования на ампулах пережима применяют приспособления с профилированными роликами.

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 шт./час крупнотемпных и до 5000 шт./час мелкотемпных ампул.

На указанных выше автоматах, в основном, получают герметически запаиваемые ампулы, у которых тут же обрезается капилляр с помощью специальных приставок. Затем ампулы устанавливаются «капилляром вверх» в металлическую тару и направляются на операцию 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 – около 9000 шт./час.

20.4. ПОДГОТОВКА КОНТЕЙНЕРОВ И УКУПОРЧНЫХ СРЕДСТВ

Для подготовки контейнеров и укупорочных материалов в большом количестве используют воду обессоленную (деминерализованную) и воду очищенную. Деминерализованная вода используется для мойки стеклотары, ампул, флаконов, вспомогательных материалов и питания аквадистилляторов при получении воды очищенной и воды для инъекций. Методы получения и требования нормативной документации к их качеству описаны в главе 7.

20.4.1. Подготовка ампул

Подготовка ампул к наполнению включает следующие операции: вскрытие капилляров спаренных ампул, их мойка, сушка и/или стерилизация.

Вскрытие капилляров. В настоящее время на заводах капилляры спаренных ампул обрезают в процессе их изготовления на стеклоформующих автоматах, для чего применяют специальные приспособления (приставки), монтируемые непосредственно на автоматах или рядом с ними. Приставка к ампулоформующему автомату предназначена для резки (вскрытия), оплавления капилляра и набора ампул в кассеты.

Привод транспортирующего устройства приставки осуществляется непосредственно от автомата. В качестве режущего инструмента здесь используется дисковый стальной нож, приводимый во вращение специальным высокоскоростным электродвигателем. Ампулы, подлежащие резке, поступают из лотка автомата на транспортные линейки приставки, которые их последовательно переносят от одного рабочего узла к другому и после обработки сталкивают в накопитель (бункер). С помощью рычага ампулы плавно подводятся во вращение роликом. Откол части капилляра осуществляется термоударом с помощью горелки, затем обрезанный конец оплачивается. Для непрерывной работы приставка имеет два питателя, работающих попеременно.

Для резки капилляров ампул на некоторых предприятиях применяют и самостоятельные автоматы, один из которых, предложенный П.И. Резепиным. Кассету с ампулами вставляют в бункер автомата. Ампулы поступают в отверстие вращающегося барабана, который подводит каждую ампулу к бруску для подрезки капилляров. При этом вращающийся в обратном направлении барабана зубчатый резиновый диск придает ампуле вращательное движение, и брусок наносит на капилляр ровный надрез. Затем капилляр обламывается обламывателем и вскрытая ампула поступает в приемник для набора в кассеты.

Как было указано ранее, в момент вскрытия капилляров спаренных ампул происходит засасывание внутрь образующихся при разломе стекла частиц стеклянной пыли и окружающего воздуха с содержащимися в нем механическими частицами, что связано с явлением разрежения внутри ампулы. Для предотвращения этого 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 облегчает в дальнейшем процесс их внутренней мойки. Дальнейшее развитие ампульного производства идет по пути создания специального оборудования – автоматических поточных линий ампулирования, в условиях которых вскрытие ампул целесообразно 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.

Если в технологическом процессе используют открытые ампулы других типов, то операция вскрытия их отсутствует.

20.4.2. Способы мойки ампул

Для групповой мойки ампулы помещают в кассеты с помощью специальных автоматов. Для набора мелкоемких ампул (1; 2; 3 и 5 мл) часто используют, например, машину Резепина модель Ц564М, выпускаемую серийно Мариупольским заводом технологического оборудования (ЗТО). Автомат набирает ампулы в перфорированные кассеты, изготовленные из нержавеющей стали. В верхней части автомата расположен подвижный бункер, в который загружаются ампулы. При перемещении бункера ампулы сначала укладываются в ячейки поворотной рамки, которая, поворачиваясь в вертикальное положение, направляет их в отверстия кассеты, расположенные в шахматном порядке. Число открытых желобков поворотной рамки при каждом рабочем цикле регулируется шторками.

После укладки очередного ряда стол с кассетой перемещается на один шаг и цикл повторяется. При укладке последнего ряда кассеты машина останавливается конечным выключателем и стол возвращается в исходное положение. Кассеты, наполненные ампулами, снимают вручную и передают на следующие операции согласно технологическому процессу: мойку, сушку или стерилизацию первичной упаковки. В отечественной фармацевтической промышленности используют и другие автоматы для укладки ампул в кассеты.

Мойка ампул является одной из самых ответственных стадий ампульного производства. Она складывается из наружной и внутренней мойки.

Для *наружной мойки* ампул применяется полуавтомат типа АП-2М2 Мариупольского ЗТО. 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 приходит во вращение, чем достигается равномерная обмывка ампул. Производительность автомата по обработке ампул вместимостью 1-2 мл достигает 30 тыс. ампул в час.

***Внутренняя мойка** ампул может осуществляться следующими способами: вакуумным, ультразвуковым и виброультразвуковым, термическим и шприцевым.*

Наиболее распространен в отечественной технологии **вакуумный** способ мойки. Суть этого способа заключается в том, что кассету с ампулами помещают в герметично закрываемый 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, оmyвая ее внутреннюю поверхность, затем при повторном создании вакуума вода с взвешенными в ней механическими примесями, ранее находившимися на стенках ампул, отсасывается и сливается из аппарата. Цикл повторяется многократно.

Простой вакуумный способ мойки, сущность которого была описана выше, мало эффективен, т.к. не может обеспечить требуемой чистоты ампул. Для отделения частиц механических включений от стенок ампулы воздействие только одного, даже весьма сильного турбулентного потока воды, недостаточно. Наиболее ответственным моментом в процессе мойки является скорость удаления воды из ампул с взвешенными в ней частицами. Естественно, чем выше эта скорость, тем эффективнее мойка. По мере отсоса воздуха внутри ампулы создается разрежение, процесс эвакуации воды замедляется, и в конце процесса при уравнивании давления скорость удаления воды практически близка к нулю. Следовательно, самая важная часть процесса протекает неинтенсивно.

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 пульки в капилляр. В этом случае брак по механическим примесям увеличивается на 10-15%, что объясняется завихрением потока воды в пережиме, при отсосе ее из ампулы, и, как следствие, удержанием частиц в ампуле.

В связи с этим, процесс вакуумной мойки был значительно усовершенствован – введено ступенчатое вакуумирование, позволившее добиться более полного удаления воды из ампул, интенсифицирован процесс за счет более рез-

кого сброса вакуума, автоматизированы операции управления аппаратом. Разновидностями вакуумных способов мойки являются: *турбовакуумный, вихревой и пароконденсационный*.

Турбовакуумный способ характеризуется более эффективной мойкой за счет мгновенного погашения 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, содержащая взвешенные частицы, 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 этом способе высок и составляет 10-20%.

Для повышения эффективности турбовакуумной мойки ампул был 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.

В отечественной промышленности нашел применение **пароконденсационный способ мойки** ампул. Суть этого способа заключается в том, что кассету с ампулами помещают в герметический аппарат, затем из аппарата и ампул паром выдавливают атмосферный воздух и аппарат наполняют горячей водой (температура 80-90°C). Далее пар, находящийся в ампулах, конденсируют, в результате чего последние почти целиком заполняются турбулентным потоком

воды. Под воздействием возникающего вакуума, вода в ампулах вскипает и мгновенно выбрасывается из них. Цикл повторяют несколько раз, меняя воду.

Особенностью процесса пароконденсационной мойки ампул является вскипание моющей жидкости в ампуле в момент подачи холодной воды при пониженной температуре кипения за счет создавшегося разрежения и последующее интенсивное вытеснение моющей жидкости образовавшимся внутри ампулы паром. При разрежении 20-30 кПа 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.

Благодаря применению горячей воды, пара и высокоскоростной циркуляции жидкости, этот способ значительно повышает качество очистки, а проводимая обработка ампул паром в известной степени стерилизует пустые ампулы. После данного способа мойки горячие ампулы, из которых полностью удалена вода, не нуждаются в сушке перед их наполнением. Данный способ не требует использования в производстве вакуумных насосов, являющихся весьма водоемким оборудованием.

Пароконденсационный способ мойки применяется в работе полуавтомата АП-30 и автоматических линий АП25М, АП2М2 и АП3М2. Схема аппарата для пароконденсационной мойки ампул АП25М приведена на рис. 20.9.

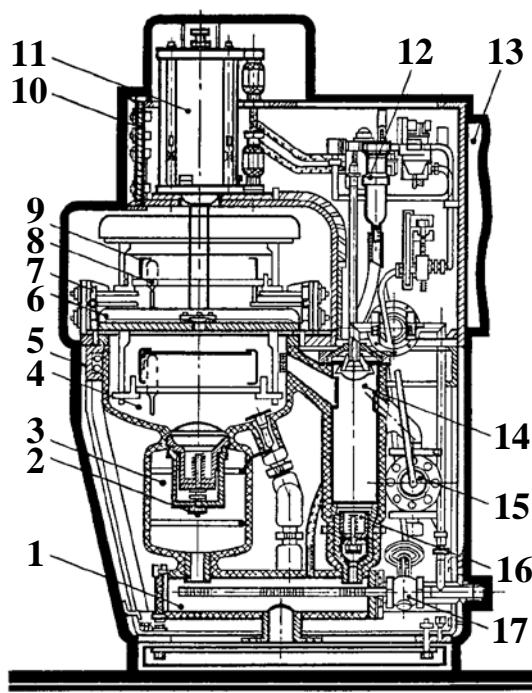


Рис.20.9. Схема аппарата для пароконденсационной мойки ампул АП25М:

1 – сливной бачок; 2, 16 – обратные клапаны; 3 – промежуточный бачок; 4 – рабочая емкость; 5 – станина; 6 – крышка емкости; 7 – направляющие; 8 – ампула; 9 – кассета; 10 – пульт управления; 11 – пневмоцилиндр; 12 – блок управления пневмоцилиндром; 13 – электрошкаф; 14 – конденсационный бачок; 15, 17 – клапаны

Для работы к аппарату необходимо подключать фильтрованный пар под давлением до 295 кПа, водопровод холодной обессоленной воды и моющей воды с температурой 80-90°C, а также пневмопровод сжатого воздуха. Управление процессом осуществляется автоматически. Производительность аппарата составляет 22-30 кассет в час.

Вибрационный способ мойки ампул. Как указывалось ранее, большую часть механических загрязнений, прилипших к поверхности ампул, составляют частицы стекла. С целью удаления их из растворов авторы данного метода использовали принцип осаждения взвешенных в жидкости частиц по закону Стокса. Кассету ампул с водой устанавливают капиллярами вниз на подкассетник, жестко соединенный с вибратором; при этом концы капилляров погружены в жидкость. Ампулы подвергают вибрации, в результате чего взвешенные в растворе частицы осаждаются в зону капилляров и покидают 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 ве-

ществ в момент вакуумного заполнения ими ампул. Вибраторы применяют с частотой 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 со стенок стеклянных контейнеров. Оптимальными параметрами данного процесса является частота ультразвука – 18-22 кГц и температура моющей воды 30-60 °С. В качестве источника ультразвука применяют магнитострикционные генераторы, которые обычно крепятся на крышке или дне моечного аппарата.

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

Мойка ампул ультразвуковым способом происходит следующим образом. Ампулы в кассетах заполняют горячей обессоленной водой вакуумным путем 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 приемлемым техническим решением высококачественной очистки ампул является сочетание ульт-

развуковой обработки со шприцевым, пароконденсационным или вибрационным способами.

На рис. 20.10 изображено устройство аппарата **виброультразвуковой мойки** ампул в турбовакуумном аппарате, на дне которого укрепляется генератор ультразвука (5). Кассета с ампулами (3) помещается на подкассетник (2) и в аппарате выполняются все операции ультразвукового способа совместно с механической вибрацией. Брак мойки этим способом достаточно низкий – 3-5%.

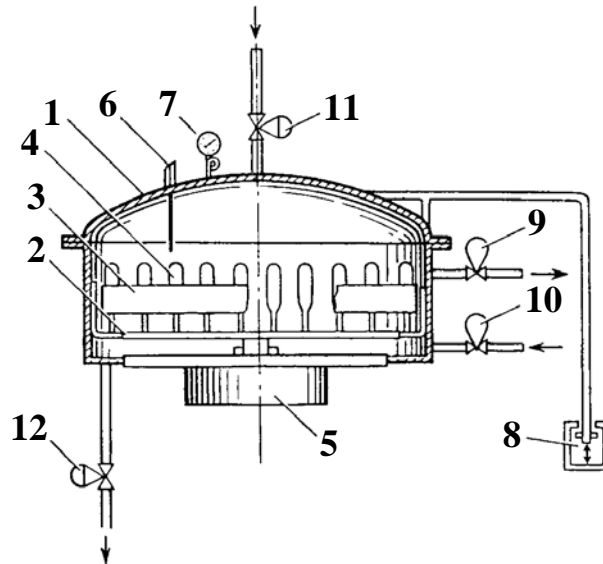


Рис. 20.10. Устройство аппарата виброультразвуковой мойки ампул:

1 – корпус аппарат; 2 – подкассетник; 3 – кассета; 4 – ампулы; 5 – магнитоэлектрический генератор; 6 – датчик уровня воды; 7 – датчик вакуума; 8 – исполнительный механизм; 9, 10, 11, 12 – клапаны

Термический способ предложен В.Я. Тихомировой и Ф.А. Коневым (1970). Суть его заключается в том, что предварительно ампулы моют вакуумным способом, заполняют водой очищенной с температурой 60-80°C и помещают капиллярами вниз в зону интенсивного нагрева (300-400°C). При этом тепловой поток, передающийся от стенки ампул к жидкости, вызывает конвективные токи, движение жидкости при кипении становится интенсивным. Механические частицы отслаиваются от стенок и вместе с водой удаляются из ампул за счет создавшегося в них избыточного давления пара над жидкостью. Скорость удаления воды из ампул зависит, в основном, от двух факторов – исходной температуры воды и температуры в зоне нагрева. Время одного цикла 5 минут. Недостатками способа являются относительно низкая скорость удаления воды из ампул и сложное аппаратное оформление, поэтому широкого распространения метод не нашел.

В последние годы широкого применения получила технология **шприцевой (струйной) мойки** ампул, хотя также не обеспечивает высокого качества их очистки. Суть шприцевой мойки заключается в том, что в ампулу, ориентированную капилляром вниз, вводят полую шприцевую иглу, через которую под давлением подают воду. Турбулентная струя воды из иглы отмывает внутреннюю поверхность ампулы и удаляется через зазор между иглой и отверстием капилляра (рис. 20.11).

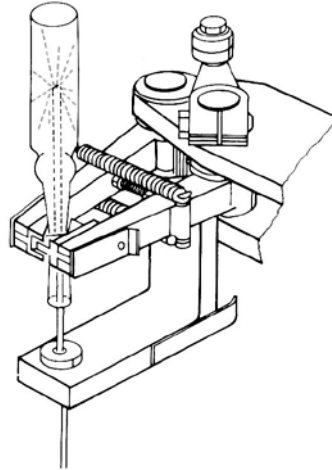


Рис. 20.11. Принципиальная схема шприцевой мойки ампул

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 игл усложняет конструкцию машин, а также ужесточает требования к форме и размерам ампул. Производительность данного способа невелика, но с целью повышения эффективности его сочетают с ультразвуковым воздействием. Сочетание шприцевой мойки ампул с применением ультразвука широко используют в автоматических линиях подготовки и наполнения ампул различных зарубежных производителей (рис.20.12).

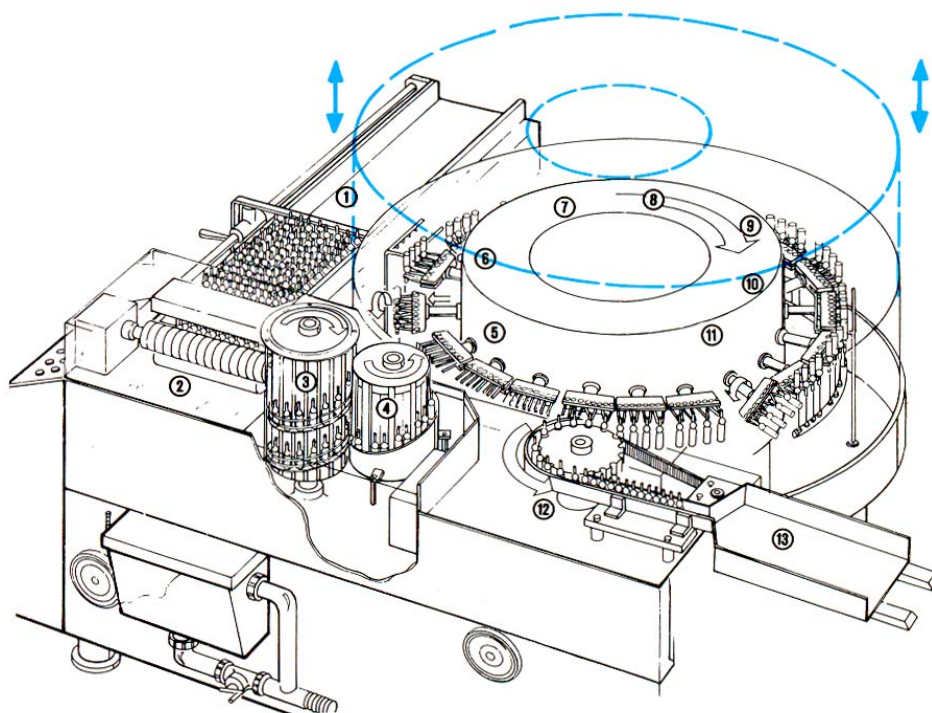


Рис. 20.12. Схема работы машины карусельного типа для шприцевой мойки ампул с ультразвуковой ванной:

1 – подающий конвейер; 2 – подающий шнек; 3 – устройство для опускания в ультразвуковую ванну; 4 – элеватор для передачи ампул на узел мойки; 5 – транспортные захваты для поворота на 180°; 6-10 – позиции шприцев мойки; 11 – обратный поворот ампул на 180°; 12 – зубчатый передаточный механизм; 13 – накопитель.

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.

20.4.3. 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 может проводиться в специальных (сухожаровых) сушильных шкафах при температуре 120-130°C 15-20 минут. Если необходима стерилизация, то обе операции объединяются и ампулы выдерживают в суховоздушном стерилизаторе при 180°C в течение 60 минут. Стерилизаторы устанавливаются

между двумя отделениями так, чтобы загрузка вымытых ампул проводилась в моечном отделении, а выгрузка высушенных или простерилизованных – в отделении наполнения ампул раствором (в помещении более высокого класса чистоты).

Этот метод сушки и стерилизации имеет ряд недостатков. Во-первых, в воздухе стерилизатора может содержаться большое количество частиц, в виде пыли и окалины, выделяемых нагревательными элементами. Во-вторых, температура в разных зонах камеры не одинаковая. В-третьих, в стерилизатор при каждой загрузке попадает нестерильный воздух.

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

Более эффективно для стерилизации ампул применять 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°C, фильтруются 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.

20.4.4. Подготовка флаконов и укупорочных средств

В производстве многих ПЛС в качестве первичной упаковки используют стеклянные и полимерные контейнеры (флаконы, бутылки, прозрачные гибкие пакеты-контейнеры). Ассортимент стеклянной и полимерной тары, а также укупорочных средств для препаратов парентерального назначения описан в главе «Технология упаковки лекарственных средств».

Стеклянные флаконы и бутылки изготавливают, как правило, из стекла марки НС-2, обладающей меньшей гидролитической устойчивостью, чем ампульное, поэтому процесс качественной подготовки стеклянных контейнеров и укупорочных средств имеет важное значение в производстве инфузионных препаратов.

Процесс подготовки флаконов и бутылок состоит из замачивания, мойки наружной и внутренней поверхности и стерилизации. Во время замачивания моющий раствор поверхностно-активных веществ подвергает деструкции частицы загрязнений, что ведет к их отслаиванию с поверхности стекла и удалению. Первым этапом мойки, как правило, является предварительная мойка внутренней поверхности флаконов, при которой происходит механическая очистка загрязнений.

Мойка наружной и внутренней поверхности флаконов и бутылок осуществляется с применением струйного (шприцевого), ультразвукового или контактно-ультразвукового методов или их комбинацией. Более эффективным является контактно-ультразвуковой способ очистки за счет непосредственного контакта стенок бутылок с источником колебаний. При этом ультразвуковые колебания возбуждаются в самом очищаемом изделии, которое становится излучателем, и очистка загрязнений осуществляется как за счет специфических эффектов, возникающих в жидкости, так и за счет механических колебаний самой бутылки. На некоторых заводах используют установки 574Р-К с пароконденсационным способом мойки бутылок.

В промышленных условиях мойка флаконов и бутылок осуществляется на типовом оборудовании отечественного и импортного производства. Так, автоматическая линия АЛВ (производства Мариупольского ЗТО) использует шприцевой метод мойки и осуществляет ершевание внутренней поверхности (аппарат АЛВ-1), ополаскивание поверхностей водой горячей (карусельная моечная машина АЛВ-II), четырехпозиционная мойка с ополаскиванием флаконов фильтрованной водой очищенной (цепная моечная машина АЛВ-III). Подобный метод мойки используется в аппаратах марки МРП и БМ отечественного производства, а также импортируемых типа LAS (Дания), «Гилови 25-05» (Германия) и др. Ультразвуковой метод мойки используется как в оборудовании отечественного производства (тип МПД), так и зарубежного (фирм «Fortune International» Индия; «Гист-Брокадес-Продактс» Голландия, «Рота», «Groninger» Германия, «Luxun International Group» Китай и др.). На рисунке 20.13. изображена схема работы узла шприцевой мойки машины RRN фирмы «Robert BOSCH GmbH».

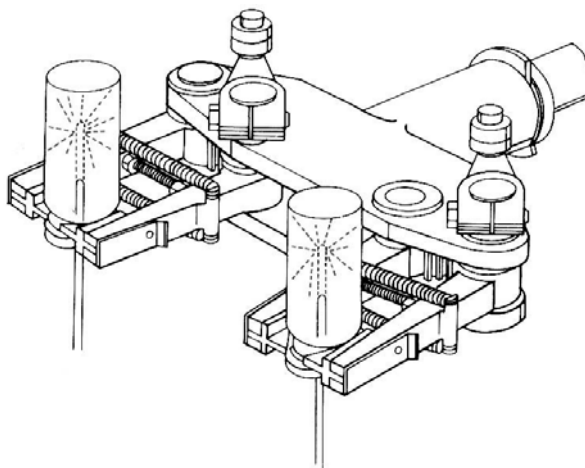


Рис. 20.13. Схема работы узла шприцевой мойки флаконов

Последнее ополаскивание флаконов и бутылок проводят водой для инъекций, профильтрованной через мембранный фильтр с порами размером не более 5,0 мкм.

После мойки флаконы поступают на стерилизацию. Для этого используют сушильно-стерилизационные установки туннельного типа, где флаконы проходят три зоны: нагрев до температуры стерилизации ($315 \pm 35^\circ\text{C}$), выдержка при заданной температуре в течение определенного времени (5-30 мин.) и охлаждение профильтрованным через фильтр тонкой очистки стерильным воздухом. Примером используемого оборудования может служить стерилизационный туннель АЛВ-IV отечественного производства; сушильно-стерилизационная установка LAS (Дания); туннельный стерилизатор «Пирокленз» (Голландия); многофункциональный стерилизатор «Turbotherm» фирмы «BOSCH» (Германия) и др.

Для укупорки стеклянных флаконов и бутылок применяют резиновые пробки, получаемые вулканизацией (поперечным сшиванием) макромолекулярных эластомеров с введением специальных добавок. Эластомеры получают из природного или синтетического сырья в результате процесса полимеризации или поликонденсации. В составы резиновых смесей могут входить катализаторы (соли и оксиды металлов), красители, стабилизаторы, пластификаторы, наполнители, способные при миграции в растворы вызывать изменение качества препаратов и оказывать побочное действие на организм. Поэтому в настоящее время резиновые укупорочные средства классифицируют на два типа: тип I – пробки, отвечающие самым строгим требованиям нормативной документации и тип II – пробки, имеющие механические свойства и используемые для специ-

альных целей (например, для многоразового прокола), но не отвечающие требованиям типа I по химическому составу.

Резиновые пробки фиксируются на стеклянном контейнере с помощью алюминиевых колпачков или навинчивающихся алюминиевых крышек с контролем вскрытия. Некоторые фирмы выпускают колпачки «Flip-Off» (состоящие из металлической основы с пластмассовой крышкой, защищающей участок введения иглы) и комбинированные колпачки «Combi Seals» (алюминий+пластик+эластомер).

Мойка пробок и колпачков включает в себя несколько чередующихся операций обработки и ополаскиваний. Нормативная документация регламентирует следующую последовательность обработки: отмывка пробок от резиновой крошки, мойка в растворе моющего средства, кипячение в растворе натрия гидроксида, соды кальцинированной или тринатрийфосфата, кипячение их в растворе соляной кислоты. После каждой операции проводят ополаскивание пробок проточной водопроводной водой, а затем очищенной. Последнее ополаскивание проводят водой для инъекций, профильтрованной через фильтр с порами размером не более 5,0 мкм. Перед стерилизацией пробки силиконизируют.

Стерилизацию пробок и колпачков проводят насыщенным паром в стерилизаторах с последующей сушкой стерильным воздухом.

Для подготовки укупорочных средств используют промышленные машины с вращающимся барабаном и котлы для кипячения типа РМ-ХVIII, РМ-ХIX (ЗТО г. Мариуполь), паровые стерилизаторы отечественного и зарубежного производства, но предпочтительнее использование автоматических линий и полифункциональных аппаратов, совмещающих все операции мойки и стерилизации, например, производства фирмы «Фарма-Клин» (Швейцария), «BOSCH» (Германия), «Truking Science & Technology Co., Ltd» (Китай) и др.

Стерильные флаконы, пробки и колпачки выгружают в стерильные емкости с герметичными крышками и хранят в чистой зоне с окружающей средой, по меньшей мере, класса D не более 24 часов.

20.4.5. Использование полимерных материалов для упаковки ПЛС

Выбор вида и материала первичной упаковки определяется главным образом свойствами лекарственных веществ и конструктивными особенностями самой упаковки с учетом ее экономичности. При этом одним из главных критериев оценки экономичности является материал упаковки, который должен не

только выдерживать механические и другие нагрузки при ее заполнении, но и не изменять при этом своих свойств – цвета, формы, индифферентности, стерильности и т.д. Способ упаковки должен быть в максимальной степени высокопроизводительным и механизированным, чтобы частично или полностью исключить риск загрязнения микроорганизмами, частицами или продуктами миграции из упаковки.

Существующие недостатки стеклянных сосудов связаны с явлением выщелачивания и растворения стекла, влиянием на стабильность и качество инъекционных и инфузионных растворов; сложностью транспортировки и хранения в связи с хрупкостью тароупаковочного материала; относительно большой его тоннажностью и др. Приведенные недостатки свидетельствуют о необходимости поиска и использования для упаковки ПЛС более прогрессивных материалов.

Последние десятилетия характеризовались повышенным интересом ученых к созданию различного рода пластмассовых упаковок для хранения стерильных лекарственных форм. Интерес к пластмассам и вообще к полимерным материалам объясняется тем, что они обладают таким сочетанием ценных свойств, какого не имеет ни один из других материалов. Так, по сравнению со стеклом, высокополимерные материалы обнаруживают меньшую хрупкость или вовсе лишены ее при удовлетворительной механической прочности, жесткости и поверхностной твердости. Многие пластмассы инертны, нейтральны и в то же время обладают устойчивостью к действию щелочей, кислот, многих окислителей и восстановителей. Они достаточно легко перерабатываются в изделия сложной конфигурации, а эластичность некоторых полимеров позволяет создавать из них принципиально новые конструкции первичной тары и упаковки (рис. 20.14). Эти обстоятельства послужили толчком к дальнейшему широкому изучению возможностей применения пластмасс в фармацевтическом производстве.



Рис. 20.14. Виды полимерных упаковок

Из полимерных материалов для производства первичных упаковок ПЛС наиболее востребованы и отвечают основным требованиям – полиэтилены, полипропилен и поливинилхлорид.

Среди требований, предъявляемых к полимерным упаковкам, следует выделить следующие: контейнеры должны выдерживать условия стерилизации, при чем его конструкция и метод стерилизации должны обеспечивать возможность стерилизации всех элементов контейнера, контактирующих с лекарственным средством. Укупорочные средства являются частью контейнера. После герметизации полимерные контейнеры должны обеспечивать стерильность и сохранность целостности при хранении и транспортировке. Для более надежного хранения контейнер упаковывают в защитную оболочку. Такая упаковка должна быть достаточно прозрачная для того, чтобы обеспечить визуальный контроль содержимого в любой момент. Полимерные контейнеры могут иметь приспособление для присоединения комплекта для вливания, конструкция которого обеспечивала бы надежное соединение.

Отличительной особенностью таких видов упаковок является отсутствие необходимости предварительной их подготовки (мойки и сушки) перед наполнением, что существенно снижает затраты по сравнению с производством ПЛС в стеклянной таре. Растворы лекарственных веществ помещаются в полимер-

ные упаковки и герметизируются в одном автоматическом комплексе оборудования, снижая риск любого вида загрязнения.

В связи с все более широким внедрением полимерных упаковок в производство ПЛС разработаны и принципиально новые технологии их получения. В последнее время большой интерес представляет принцип **«bottle pack»** или **технология BFS (Blow-Fill-Seal) «выдувание – наполнение – герметизация»**. Это рациональный способ упаковки растворов парентерального назначения, при котором в течение одного непрерывного технологического цикла происходит формование первичных упаковок из стерильного (или нестерильного) термопластического гранулята, автоматическое наполнение стерильным раствором, герметизация и нанесение необходимой маркировки, делений, кодовых обозначений на емкости методом горячего теснения.

Мировыми производителями ПЛС в полимерных флаконах, бутылках, мягких пакетах, пластиковых ампулах, шприцах и шприц-ампулах по технологии Form-Fill-Seal являются известные зарубежные фирмы: «Rommelag ag» (Швейцария), компании «Brevetti Angela S.r.l» (Италия), «PLUMAT» (Германия), «Luxun International Group» (Китай) и др.

В настоящее время в Украине выпускают парентеральные лекарственные средства в полимерных пакетах-контейнерах (Луганская фармацевтическая фабрика), полиэтиленовых флаконах и ампулах (фирма «НИКО», г. Макеевка), в одноразовых шприц-ампулах (компания «Стиролбиофарм», г. Горловка).

20.5. ТРЕБОВАНИЯ К ИСХОДНЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Все исходные и вспомогательные вещества должны быть разрешенными к медицинскому применению и удовлетворять требованиям нормативной документации (фармакопейным статьям, АНД, техническим условиям, государственным и отраслевым стандартам и др.).

Для некоторых веществ, используемых для приготовления растворов парентерального назначения, нормативная документация предъявляет повышенные требования к чистоте – сорт «для инъекций». К ним относятся: магния сульфат, кальция хлорид, кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, гексаметиленetetрамин, натрия цитрат и натрия гидроцитрат, натрия гидрокарбонат и др. Для субстанций глюкозы и желатина предъявляются высокие требования микробиологической чистоты, т.к. они являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. Если лекарственные вещества не отвечают требованиям сорта «для инъекций», их подвергают специальной очистке от недопустимых химических и других примесей.

В случае отсутствия сорта «для инъекций» **магния сульфата**, не содержащего соединений марганца и железа, очистку от этих примесей проводят окисью магния при нагревании и отстаивании с последующей адсорбцией их на активированном угле.

Раствор кальция хлорида, используемый для приготовления инъекционного раствора, не должен содержать ионов железа и кальция сульфата. Освобождение от ионов железа проводится осаждением гидроокисью кальция и в виде гидроокиси железа адсорбируется на угле активированном. Кальция сульфат выпадает в осадок при нагревании раствора и длительном отстаивании. Затем раствор фильтруется и подвергается стабилизации 1 М раствором хлористоводородной кислоты до значения pH 6,5-7,0.

Раствор кальция глюконата перед ампулированием кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Длительным кипячением препарат освобождает от примеси кальция оксалата, который иначе может выпасть в осадок во время стерилизации.

Для получения стабильных **растворов эуфиллина** пользуются сортом «для инъекций» с повышенным содержанием этилендиамина (18-22% вместо 14-18%).

Сорт «для инъекций» *гексаметилентетрамина* не должен содержать аминов, солей аммония и параформа. Если нет данного сорта, то гексаметилентетрамин также подвергается специальной очистке.

Процесс разложения *глюкозы* в растворах ускоряют следы тяжелых металлов (железа и меди). С целью очистки раствора от тяжелых металлов и окрашенных продуктов разложения глюкозы, ее предварительно обрабатывают активированным углем и стабилизируют хлористоводородной кислотой до pH 3,0-4,0.

Раствор *желатина медицинского 10%* для инъекций очищают от механических примесей, добавляя на 1 л раствора, взбитые белки трех яиц и 3% свежееобработанного угля активированного. Раствор нагреванию до 105°C и выдерживают 15 минут, при этом свернувшийся белок захватывает механические загрязнения.

20.5.1. Подготовка угля активированного

В производстве инъекционных или инфузионных растворов используется активированный уголь (чаще марки А), предварительно подготовленный.

Активный уголь получают из древесины некоторых хвойных и лиственных пород деревьев, путем обжига и активации угля. Процесс получения угля проходит два этапа:

1. Исходный материал нагревают при температуре до 500°C без доступа воздуха, при этом происходит обугливание и возгонка летучих веществ.

2. Полученный уголь – сырец прокаливается в токе водяного пара или углекислого газа при температуре 850-960°C, при этом выгорают остатки смолистых веществ и освобождается внутренняя поверхность угля. Получается уголь, у которого все внутреннее строение представляет собой огромное количество трещин, пустых пор, канальцев и ходов. Такой уголь называют активным или активированным.

В зависимости от назначения активный древесный порошкообразный уголь изготавливают четырех марок: ОУ-А, ОУ-Б, ОУ-В, ОУ-Г.

Обработка угля для очистки парентеральных растворов производится следующим образом. В фарфоровую емкость вместимостью 100 л загружают 40 л нагретой до 90°C очищенной воды, к ней постепенно добавляют 1,2 кг химически чистой соляной кислоты и 9 кг активированного угля. Массу перемешивают.

вают в течение 30 минут, затем переносят в нутч-фильтр, где тщательно отжимают от воды. Отжатый уголь промывают на нутч-фильтре 9-10 раз горячей очищенной водой, затем промывают 3-4 раза очищенной водой с температурой $20 \pm 5^\circ\text{C}$. После каждой промывки уголь на фильтре тщательно отжимают. Промытый уголь проверяют на присутствие солей тяжелых металлов, хлоридов, сульфатов, солей кальция.

Обработанный уголь должен соответствовать следующим требованиям:

- pH водной вытяжки должен быть в пределах 4,5-5,0;
- хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелых металлов должны отсутствовать;
- содержание солей железа не более 0,003%.

Промытый уголь разрешается хранить в деревянной таре в течение одних суток. При более продолжительном хранении производится дополнительная промывка угля горячей водой с температурой $80-90^\circ\text{C}$.

20.6. РАСТВОРИТЕЛИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В качестве растворителей лекарственных веществ при получении парентеральных средств применяются вода для инъекций, изотонические растворы некоторых лекарственных веществ и неводные растворители природного, синтетического и полусинтетического происхождения, отвечающие требованиям нормативной документации.

К растворителям предъявляются жесткие требования: высокая растворяющая способность, необходимая химическая чистота, фармакологическая индифферентность, химическая совместимость с лекарственными веществами, т.е. отсутствие химического взаимодействия, устойчивость при хранении, доступность и дешевизна.

Вода является наиболее распространенным растворителем для парентеральных препаратов. Она представляет собой самый удобный с физиологической точки зрения растворитель, поскольку является в количественном отношении главной составной частью всех секретов организма и одновременно основным агентом, транспортирующим питательные вещества и продукты обмена веществ в организме.

Известно, что ряд препаратов из-за плохой растворимости в воде либо не могут применяться в медицинской практике, либо в значительной степени теряют свой терапевтический эффект. К ним можно отнести стероидные соединения, антисептики, фуранохромоны, алкалоиды, гликозиды и др. С этой целью применяют неводные растворители: спирты, эфиры, масла и др. Неводные растворители, наряду с другими требованиями должны быть малотоксичными, прозрачными, иметь незначительную вязкость.

20.6.1. Получение воды для инъекций в промышленных условиях

Согласно нормативным требованиям вода для инъекций (*Aqua pro injectionibus*) должна удовлетворять всем требованиям, предъявляемым к воде очищенной, а также должна быть стерильной и апирогенной. Вода для инъекций должна быть свободной от механических видимых включений, которые определяют в соответствии с руководящими документами.

Срок использования воды для инъекций регламентируется 24 часами с момента получения, при условии ее хранения в асептических условиях. При более длительном хранении вода может поглощать из воздуха углерода диоксид и кислород и в дальнейшем взаимодействовать с лекарственными веществами, материалом используемой упаковки, вызывая миграцию ионов металлов, или являться средой для развития микроорганизмов. Поэтому наиболее предпочтительным является использование свежеприготовленной воды. Более надежное хранение гарантируется специальными системами («петли циркуляции»), выполненными из инертного материала, в которых вода находится при высокой температуре (80-95 °С) и в постоянном движении (1-3 м/с).

В фармакопеях некоторых стран воду для инъекций подразделяют на:

- воду для инъекций «*in bulk*» – используемую как растворитель при производстве ПЛС;
- воду для инъекций стерильную – расфасованную в подходящие герметичные контейнеры и стерилизованную тепловой обработкой, которую используют для растворения или разведения субстанций, концентратов или лекарственных средств парентерального применения перед введением.

Для производства иммунобиологических, бактериальных и некоторых инъекционных препаратов не всегда пригодная вода для инъекций, полученная дистилляцией. Поэтому часто возникает необходимость в доочистке воды и получении высокоочищенной воды для инъекций (*Aqua valde purificata*), т.е. особо

чистой, стерильной, апиrogenной, свободной от примесей органических и неорганических веществ (удельная электропроводность – не более $1,1 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$ при температуре 20°C , содержание общего органического углерода – не более $0,5 \text{ мг/л}$, нитратов – не более $0,00002\%$ ($0,2 \text{ ppm}$), тяжелых металлов – не более $0,00001\%$ ($0,1 \text{ ppm}$), бактериальные эндотоксины – менее $0,25 \text{ МО/мл}$, общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов – не более 10 в 100 мл воды). Ее получают комбинированными методами мембранного разделения (например, методом двойного осмоса с деионизацией и ультрафильтрацией) на специально сконструированном оборудовании. Для обеспечения надлежащего качества такой воды следует использовать валидированные процедуры и регулярный контроль электропроводности и микробной чистоты в процессе производства.

В промышленных условиях получение воды для инъекций и воды очищенной осуществляют методом дистилляции с помощью высокопроизводительных корпусных аппаратов, термокомпрессионных дистилляторов различных конструкций или установок обратного осмоса.

Одним из представителей колонных многокамерных аппаратов являются многоступенчатые дистилляторы. Установки подобного типа бывают различной конструкции. Производительность крупных моделей достигает 10 т/час . Производителями многоступенчатых дистилляционных установок для получения воды очищенной и воды для инъекций (соответствующей требованиям UPS и EP) с системами предварительной очистки исходной воды, модулями деионизации и с системой хранения и распределения апиrogenной воды являются немецкие фирмы «Pharmatec GmbH», «Christ Water Technology Group», «Aquainject» «Concept GMP Engineering GmbH & Co. KG», «REMOIN» (Италия), «Luxun International Group» (Китай), научно-производственная компания «Медиана-фильтр» (Россия) и др.



Рис. 20.15. Общий вид многоступенчатой дистилляционной установки для получения инъекционной воды

Часто применяются *трех–шестиступенчатые колонные аппараты* с корпусами (испарителями), расположенными вертикально или горизонтально. Особенностью колонных аппаратов является то, что только первый испаритель нагревается паром, вторичный пар из первого корпуса поступает во второй в качестве греющего, где конденсируется и получается дистиллированная вода. Из второго корпуса вторичный пар поступает в третий – в качестве греющего, где также конденсируется. Таким образом, дистиллированную воду получают из II и III корпусов (в трехступенчатом дистилляторе). Производительность такой установки до 10 т/ч дистиллята. Качество получаемого дистиллята хорошее, так как в корпусах достаточная высота парового пространства и предусмотрено удаление капельной фазы из пара с помощью сепараторов.

Для обеспечения апиrogenности получаемой воды необходимо создать условия, препятствующие попаданию пирогенных веществ в дистиллят. Эти вещества нелетучи и не перегоняются с водяным паром. Загрязнение ими дистиллята происходит путем переброса капелек воды или уноса их струей пара в холодильник. Поэтому конструктивным решением вопроса повышения качества дистиллята является применение дистилляционных аппаратов соответствующих конструкций, в которых исключена возможность переброса капельно-жидкой фазы через конденсатор в сборник. Это достигается устройством спе-

циальных ловушек и отражателей, высоким расположением паропроводов по отношению к поверхности парообразования. Целесообразно также регулировать обогрев испарителя, обеспечивая равномерное кипение и оптимальную скорость парообразования, т.к. чрезмерный нагрев ведет к бурному кипению и перебросу капельной фазы. Проведение предварительной водоподготовки путем обессоливания также уменьшает пенообразование и, следовательно, выделение капелек воды в паровую фазу.

На некоторых химико-фармацевтических предприятиях воду для инъекций получают с помощью дистиллятора "Mascarini" (Италия), производительность которого около 1500 л/час. Он обеспечен прибором контроля чистоты воды, бактерицидными лампами, воздушными фильтрами, устройством для удаления пирогенных веществ, а также установкой двойной дистилляции воды производительностью 3000 л/час.

Дистиллятор «Вапоникс» (США) включает комбинацию способов: резкое изменение скорости потока пара, его фильтрование через специальный фильтр с диаметром пор 40 мкм и отделение капель в центробежном поле.

Трехкорпусной аквадистиллятор «Финн-аква» «Finnaqua-300-S-4» (Финляндия) функционирует за счет использования деминерализованной воды и производит четырехкратную ее дистилляцию (рис. 20.16).

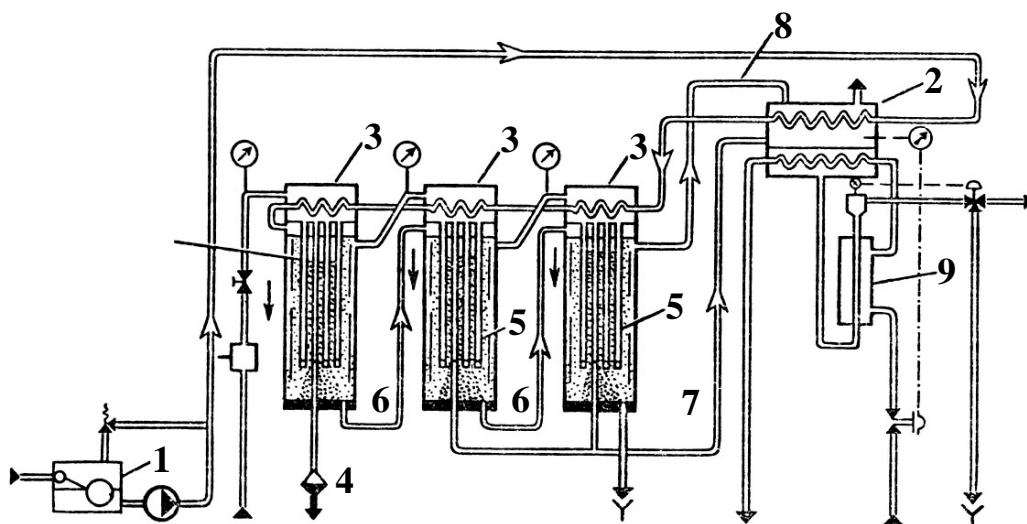


Рис. 20.16. Устройство аквадистиллятора «Финн-аква»:

1 – регулятор давления; 2 – конденсатор-холодильник; 3 – теплообменник камер предварительного нагрева; 4 – парозапорное устройство; 5 – зона испарения; 6, 7, 8 – труба; 9 – теплообменник

Вода поступает через регулятор давления в конденсатор, проходит теплообменники камер предварительного нагрева, а после нагревания поступает в зону испарения, состоящую из системы трубок, обогреваемых внутри греющим паром. Нагретая вода подается на наружную поверхность обогреваемых трубок в виде пленки, стекает по ним и нагревается до кипения. В испарителе за счет поверхности кипящих пленок создается интенсивный поток пара, который движется снизу вверх со скоростью 20-60 м/с. Центробежная сила, возникающая при этом, обеспечивает стекание капель в нижнюю часть корпуса, прижимая их к стенкам.

Наиболее совершенными в настоящее время являются термокомпрессионные дистилляторы (рис.20.17), конструкция которых разработана итальянской фирмой «Вопарасе». Их преимущество перед дистилляторами других типов заключается в том, что для получения 1 л воды для инъекций необходимо израсходовать 1,1 л холодной водопроводной воды. В других аппаратах это соотношение составляет 1:9-1:15.

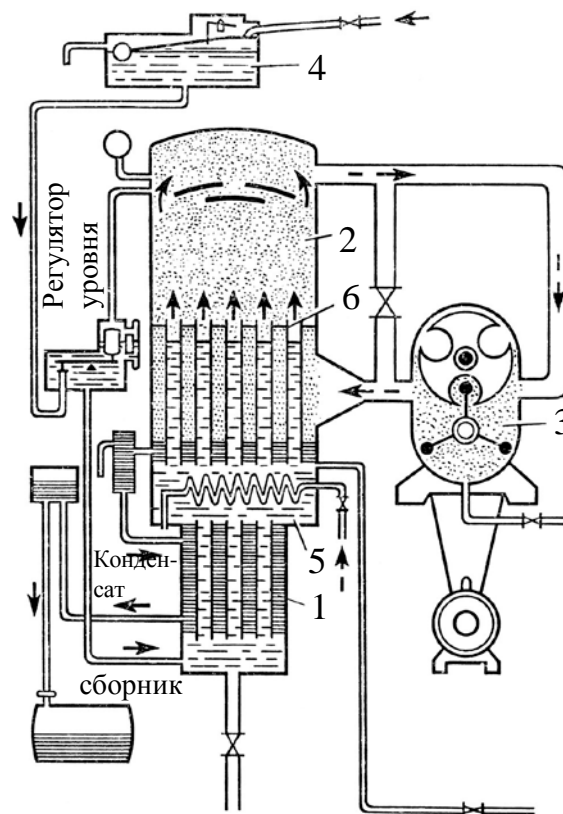


Рис.20.17. Принцип работы термокомпрессионного дистиллятора:

1 – конденсатор-холодильник; 2 – паровое пространство; 3 – компрессор; 4 – регулятор давления; 5 – камера предварительного нагрева; 6 – трубки испарителя

Принцип работы аппарата заключается в том, что образующийся в нем пар, перед тем как поступить в конденсатор, проходит через компрессор и сжимается. При охлаждении и конденсации он выделяет тепло, по величине соответствующей скрытой теплоте парообразования, которая затрачивается на нагревание охлаждающей воды в верхней части трубчатого конденсатора. Питание аппарата водой осуществляется в направлении снизу вверх, выход дистиллятора – сверху вниз. Производительность дистиллятора до 2,5 т/час. Качество получаемой апиrogenной воды высокое, так как капельная фаза испаряется на стенках трубок испарителя.

Нагревание и кипение в трубках происходит равномерно, без перебросов, в тонком слое. Задерживанию капель из пара способствует также высота парового пространства. Недостатками являются сложность устройства и эксплуатации.

Наиболее широко распространенным до последних лет методом получения воды для инъекций была дистилляция. Такой метод требует затрат большого количества энергии, что является большим недостатком. Среди других недостатков следует отметить громоздкость оборудования и большую занимаемую им площадь; возможность присутствия в воде пирогенных веществ; сложность обслуживания и т.д.

Этих недостатков лишены методы мембранного разделения. Новые методы разделения через мембрану, все больше внедряемые в производство, протекают без фазовых превращений и требуют для своей реализации значительно меньших затрат энергии. Эти затраты сопоставимы с минимальной теоретически определяемой энергией разделения.

Мембранные методы очистки основаны на свойствах перегородки (мембраны), обладающей селективной проницаемостью, благодаря чему возможно разделение без химических и фазовых превращений. С развитием мембранной технологии появилась возможность получать стерильную, апиrogenную воду с помощью ультрафильтрационных установок. Такие системы очистки имеют стерилизационную установку, ультрафильтрационные мембраны и установку для озонирования воды, а также могут быть использованы УФ-излучатели погруженного и непогруженного типов.

Комбинация методов УФ-облучения и озонирования приводит к фотолизу озона с образованием гидроксильных радикалов, вступающих в реакцию с органическими веществами, включая пирогены, образуя диоксид углерода, воду и незначительное количество других соединений. Кроме того, УФ-облучение

предотвращает репликацию ДНК бактерий, а озонирование, благодаря высокому окисляющему потенциалу, способствует уничтожению споровых форм микроорганизмов.

Ультрафильтрационные модули выпускают многие зарубежные фирмы и компании, такие как «Asahi Chemical» (Япония), «Sartorius», «Christ Pharma & Life Science» (Германия), «Hoffmann La Roche» (Швейцария), «Elga» (Великобритания), «Экософт-МО-ФСД-2», «Millipore» (США), «Castagnetti S.R.L.», «Tecnologie dell'acqua» (Италия), НПК «Медиана-фильтр» (Россия) и др.

Для получения воды для инъекций в практическом отношении представляют интерес такие обратноосмотические аппараты, так «Osmocarb» (Великобритания), «Джерело-600» (Украина), «Супер-Кью», «Шарья-500М» и др.

В установке «Супер-Кью» (производительностью 720 л/ч) вода пропускается через угольный фильтр, где происходит освобождение от органических веществ; потом – через смешанный слой ионитов; после чего поступает на патронный бактериальный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Далее вода поступает на обратноосмотический модуль, где происходит удаление пирогенных веществ. Полученную воду используют для приготовления парентеральных лекарственных форм, а концентрат – как техническую воду или повторно отправляют на очистку.

С использованием принципа мембранной очистки работает установка высокоочищенной воды «Шарья-500М». Производительность ее по питающей воде 500 л/ч. Получаемая после этой установки высокоочищенная вода свободная от механических примесей, органических и неорганических веществ. Она применяется в производстве иммунобиологических бактериальных препаратов и для приготовления парентеральных растворов.

Установка включает блоки предфильтрации, обратного осмоса и финишной очистки. Блок фильтрации предназначен для очистки питьевой водопроводной воды от механических примесей размером 5 мкм и включает один фильтр катионитный и два фильтра угольных, работающих параллельно или взаимозаменяемо.

Блок обратного осмоса работает при давлении не ниже 1,5 МПа (15 атм.). Поступающая на блок вода разделяется после фильтрования на два потока: один из которых проходит сквозь обратноосмотические мембраны, а второй поток, проходящий вдоль поверхности мембраны, и содержащий повышенное количество солей (концентрат) отводится из установки. Для нормальной рабо-

ты данного блока необходимо, чтобы соотношение объемов воды на подаче, сливе и проходящей через мембрану составляло 3:2:1 соответственно. Таким образом, для получения 1 литра высокоочищенной воды необходимо израсходовать приблизительно 3 литра воды водопроводной. При этом скорость слива достаточно высокая, что устраняет вредное влияние концентрированной поляризации на работу установки.

В блоке обратноосмотическом осуществляется очистка воды от растворимых солей, органических примесей, твердых взвесей и бактерий. Качество воды контролируется по удельному сопротивлению.

После блока обратного осмоса вода поступает на блок финишной очистки, включающей деионизацию и ультрафильтрацию. Ионообменная очистка воды осуществляется с помощью последовательно соединенных фильтров – катионного и анионного, за которыми установлен смешанный катионно-анионный фильтр, где происходит очистка от оставшихся катионов и анионов. Окончательная доочистка воды проводится в двух ультрафильтрационных аппаратах с полыми волокнами AP-2,0, предназначенных для отделения органических микропримесей (коллоидных частиц и макромолекул).

Более совершенной установкой является установка обратного осмоса системы «Rochem» (Германия), которая позволяет получать воду трех степеней очистки: обессоленную, очищенную апиrogenную и высокоочищенную для инъекций. Эта система получения воды позволяет автоматически прокачивать по петле циркуляции каждые 4 часа неиспользованную воду для сохранения ее апиrogenности и стерильности.

На некоторых предприятиях используется установка очистки воды «CRUNDFOS» (Англия), которая состоит из нескольких механических дисковых фильтров, керамических фильтров с автоматической промывкой, угольных фильтров, двух узлов смягчения воды, установки обратного осмоса с автопромывкой мембран, рециркуляцией концентрата и очищенной воды, системы фильтрации воды (1 мкм). В состав установки также входят электроионизатор, циркуляционные насосы, ультрафиолетовая система обеззараживания, средства автоматического регулирования и контроля технологических параметров. Производительность установки – 4,7 м³/час. Установка является современной, высокопроизводительной и отвечает требованиям GMP.

Мембранные методы получения воды для инъекций широко используются в мировой практике и признаны экономически выгодными и перспективными.

Вода для инъекций, полученная любым из перечисленных методов, должна отвечать требованиям нормативной документации и быть апиrogenной.

20.6.2. Сведения о пирогенности

При парентеральном, особенно при внутрисосудистом введении препаратов, иногда наблюдается быстрое повышение температуры тела до 40°C. Это явление сопровождается учащением пульса, ознобом, обильным потовыделением, тошнотой и головной болью. В особо тяжелых случаях эти явления приводят к летальному концу. Они связаны с присутствием в растворе пирогенов.

Пирогенностью обладают живые микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности (эндотоксины), тела мертвых бактерий, которые могут находиться в растворах после стерилизации. Пирогенные вещества принято разделять на *экзогенные* (в основном бактериальные) и *эндогенные* (клеточно-тканевые). Источником эндогенных пирогенов могут быть лейкоциты и белки крови, которые в определенных условиях образуют и выделяют биологически активные вещества с пирогенными свойствами (лейкопирогены).

С химической точки зрения пирогены – это сложные вещества с молекулярной массой $\approx 10000 - 20000$ и размером частиц от 50 до 1 мкм, состоящие в основном из липополисахаридов, адсорбированных на белковом носителе. Пирогены растворимы в воде, нерастворимы в спирте и ацетоне, устойчивы к воздействию повышенной температуры. Нагревание в автоклаве при 120°C в течение 20 минут приводит к гибели микроорганизмов, но не уничтожает пирогены. Чувствительность пирогенов к высокой температуре различна, а изменение pH водного раствора практически не влияет на их термолабильность. Сухожаровая обработка при 250°C в течение 30 минут приводит к практически полному разложению эндотоксинов, а стерилизация сухим воздухом при 180°C в течение 3 ч не гарантирует полной апиrogenности.

Повышение температуры позволяет сократить время, необходимое для уничтожения пирогенов, так при температуре 600°C достаточно минутного нагревания, при 450°C – двухминутного. Процесс термической депирогенизации применим только для объектов, выдерживающих такую жесткую обработку (ампулы, флаконы и др.). В тоже время при температуре 180°C снижения концентрации эндотоксинов в воде не происходит, следовательно, освободить от них воду или парентеральные растворы термической стерилизацией практически невозможно. Поэтому необходимо стремиться к тому, чтобы концентрация

пирогенных соединений еще до обработки объектов была минимальной. Поскольку пирогенные вещества чувствительны к действию окислителей, например, перекиси водорода или перманганата калия, то это свойство используют при санитарной подготовке производства.

Испытание на пирогены является одним из тестов, характеризующих качество и безопасность ПЛС. Поэтому необходимо не только иметь гарантированные методы обнаружения и удаления пирогенных веществ, но предусматривать мероприятия, не допускающие загрязнение ими парентеральных лекарственных средств в процессе их изготовления.

Методы обнаружения пирогенов

Для практических целей, наряду с методами удаления пирогенных компонентов, большое значение имеют методы их обнаружения, которые подразделяют на: *химические, физические, биологические*.

Химические методы основаны на проведении определенных цветных реакций. **Физические методы** основаны на измерении электропроводности и полярографических максимумов. Но из-за ряда недостатков первых двух методов чаще всего применяют методы биопроб, которые введены в Фармакопеи различных стран мира.

Биологические методы. До настоящего времени основным и официально принятым во всех странах методом испытания лекарственных средств на наличие пирогенных примесей является метод, основанный на трехкратном измерении температуры тела кролика после внутривенного введения исследуемого препарата. Повышение температуры на $0,5^{\circ}\text{C}$ или более, согласно требованию фармакопей, считается доказательством наличия пирогенов.

Специальные статьи фармакопей оговаривают условия проведения этого испытания, поскольку факторы – химический (корм), физический (изменение температуры окружающей среды), физиологический (возбуждение животных при анальном измерении температуры) – могут повлиять на результат испытания. И даже при самом строгом соблюдении требований к проведению испытаний невозможно избежать случайных ошибок, связанных с индивидуальной чувствительностью животных к пирогену и препарату, различными климатическими условиями, времени постановки опыта и т.п. Все это может отразиться на показателях температуры, измеряемой с точностью до $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

Согласно данным различных фармакопей, доза одного и того же препарата в ряде случаев колеблется в широких пределах. Очень часто при равных или весьма близких дозах препаратов объемы вводимых растворов различаются в 5 раз. Отмечено, что наблюдается большой разрыв между дозами для кроликов и человека. Нередко эти дозы различаются в 100-6000 раз. По мнению ученых, изучавших этот вопрос, тест-доза препарата при испытании пирогенности должна подбираться индивидуально, учитывая его фармакологию, переносимость кроликом, и ориентировочно должна составлять 1/10 максимальной суточной дозы для человека.

Требования фармакопей стран Европы к подготовке, схеме постановки испытаний на пирогены и интерпретации результатов имеют ряд существенных отличий от фармакопей других стран мира. Эти отличия касаются, главным образом, надежности теста как гаранта безопасности лекарственного средства, его трудоемкости и экономичности. Сравнительное изучение критериев оценки пирогенности лекарственных средств показывает, что для производства парентеральной продукции, отвечающего принципам надлежащей производственной практики (GMP ЕС), наиболее «мягкими» являются требования Европейской (2008) и Британской (2001) фармакопей.

В том случае, если производство препаратов парентерального назначения не проводится в соответствие с требованиями GMP, то согласно фармакопеи Украины (2001) воду или раствор лекарственного средства считают апиrogenным, если у каждого из трех кроликов не отмечено максимального повышения температуры на $0,5^{\circ}\text{C}$ и более. Если хотя бы у одного кролика наблюдается максимальное повышение температур на $0,5^{\circ}\text{C}$ и более, то испытание продолжают на 5-ти кроликах. Если не более как у трех из восьми кроликов отмечены индивидуальные повышения температуры на $0,5^{\circ}\text{C}$ и более и если сумма восьми максимальных температур не превышает $3,3^{\circ}\text{C}$, то испытуемый образец отвечает требованиям на отсутствие пирогенов.

Бактериальные эндотоксины. Кроме приведенных пирогенных веществ, многие фармакопеи выделяют бактериальные эндотоксины, источником которых являются грамотрицательные микроорганизмы. Эндотоксины являются наиболее распространенной причиной пирогенных токсичных реакций, их активность намного выше активности большинства других пирогенных веществ. Бактериальные эндотоксины обладают очень малыми размерами и проходят через самые плотные фильтры с размерами пор от 0,005 до 0,001 мкм.

По химической структуре эндотоксины являются липополисахаридами. Несмотря на то, что существуют пирогены другой химической природы, обычно именно отсутствие бактериальных эндотоксинов в лекарственном средстве имеют в виду при признании раствора апирогенным. Принято считать, что если процесс депирогенизации приводит к разрушению эндотоксинов, то он гарантирует и отсутствие, как правило, других пирогенов.

В последнее время заметное распространение получил метод испытания лекарственных средств на пирогенность *in vitro* с использованием лизата амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-тест). Добавление раствора с эндотоксинами к раствору лизата, содержащего эндотоксин-связывающий белок, приводит к появлению мути, осаждения или гелеобразования смеси. Скорость реакции зависит от концентрации эндотоксинов, pH и температуры. Концентрацию эндотоксинов можно определить по количеству высвободившегося красителя в реакции лизиса хромогенного пептида в растворе лизата (ЛАЛ-реактива) после его активизации эндотоксинами.

Выделяют несколько разновидностей ЛАЛ-метода: *методы гелеобразования, турбидиметрический кинетический метод, кинетический метод с использованием хромогенного пептида и метод конечной точки с применением хромогенного пептида*. Методы гелеобразования подразделяют на метод А и В. С помощью метода А определяют граничную концентрацию эндотоксинов (в МЕ на 1 мл), по методу В – полуколичественное содержание бактериальных эндотоксинов и среднее геометрическое величин концентраций, которое должно быть меньше, чем граничная концентрация.

Эти методы имеют ряд преимуществ перед биологическим испытанием на пирогены: они чувствительнее в 5-10 раз, результат получается быстрее, возможно количественное определение эндотоксина. Кроме того, с его помощью возможен контроль препаратов, которые нельзя испытать на кроликах. Одним из недостатков этого метода является его специфичность в отношении эндотоксинов грамотрицательных бактерий, т.е. опасность не обнаружить наличие в лекарственных средствах пирогенов другого происхождения.

Замена испытания на пирогены на кроликах ЛАЛ-тестом фактически означает использование альтернативного метода, поэтому требует проведения валидации.

Методы удаления пирогенных веществ

Депирогенизацией называют процедуры устранения, разрушения или инактивации пирогенов. Депирогенизации могут подвергаться самые разные объекты (растворители, ПЛС, субстанции, вспомогательные вещества, первичная тара, технологическая посуда и оборудование и т.д.). При таком разнообразии объектов, существует большое количество разных вариантов проведения депирогенизирующей обработки. Обычно способы удаления пирогенов делят на две большие группы. К первой относят методы, приводящие к удалению эндотоксинов с поверхности изделий, оборудования или из растворов. Вторая группа объединяет методы, приводящие к разрушению или инактивации эндотоксинов.

Методы депирогенизации также подразделяются по природе происходящих процессов на: – *химические*; – *энзиматические*; – *физические*.

Из-за возможного взаимодействия компонентов, химический и энзиматический методы мало приемлемы при промышленном изготовлении парентеральных средств. Однако с помощью воздействия химических агентов осуществляют депирогенизацию наружных и внутренних поверхностей оборудования, производственных помещений, трубопроводов и т.п.

Химические методы удаления основаны на взаимодействии пирогенов, как правило, с химическими веществами. Для инактивации эндотоксинов можно воспользоваться обработкой кислотой или щелочью. Гидролиз в кислой или щелочной среде приводит к частичному разрушению молекулы липополисахарида и снижению ее биологической активности. Нагревание или кипячение ускоряет гидролиз, а разрушение молекулы эндотоксина оказывается более глубоким.

Самый простой способ удаления пирогенов с поверхности оборудования, контейнеров, укупорочных средств – это многократное ополаскивание чистой водой (водой для инъекций). Этот способ применим к материалам, не выдерживающим более жесткие обработки, таким как пластмассовые изделия, резиновые пробки и др. Эффективность метода зависит от чистоты воды, количества циклов ополаскивания, адгезивных свойств обрабатываемых материалов и т.д. Применение дезинфицирующих растворов (перекиси водорода, дегмина, неохлора, хлорантоина, АХД 2000, деконекса 50, лизоформина, стериллиума, дезэфекта и др.) не гарантируют в полной мере устранение пирогенных веществ.

Физические методы удаления пирогенов используются для депирогенизации первичной тары, трубопроводов, внутренней поверхности оборудования,

получения апирогенных лекарственных субстанций, воды для инъекций, парентеральных растворов. Это методы основаны на использовании физических факторов (температуры, радиации, ультрафильтрации, сорбции и т.д.), приводящих к удалению, инаktivации или разрушению пирогенов.

Один из самых надежных методов депирогенизации – это *термическая обработка* объекта, хотя добиться полного удаления пирогенов можно только в жестких условиях. Актуальным этот метод является для обработки термостабильных субстанций (натрия хлорид и др.), стеклянных контейнеров (ампулы, флаконы) при температуре выше 180°C в сушильно-стерилизационных туннелях или сухожаровых шкафах.

При температуре 190°C разрушение бактериальных эндотоксинов происходит за 65,4 минут и достаточно всего 1,5 минут для разрушения их при температуре 250 °C. В то же время при температуре ниже 180 °C добиться значительного снижения концентрации пирогенов даже за счет увеличения времени экспозиции не возможно.

Для удаления пирогенных веществ из растворов некоторых аминокислот, применяемых для внутривенного вливания, предлагается их автоклавирование при температуре 120°C в течение 2-3 часов в атмосфере азота.

Для удаления эндотоксинов из растворов довольно широко используется *метод ультрафильтрации*. Добиться эффективного удаления их можно, используя фильтры с пределом разделения по молекулярному весу 10 000 – 100 000 Дальтон. Столь широкий диапазон определяется специфическими свойствами молекул эндотоксинов. Обычно в растворах они образуют мицеллы с молекулярным весом в 10 000 – 20 000. Если в растворе присутствуют положительно заряженные ионы, то вокруг них образуются очень крупные агрегаты с молекулярной массой более 100 000 Дальтон. Поэтому эффективность ультрафильтрации во многом зависит от свойств раствора и подбирать метод отделения эндотоксинов необходимо индивидуально.

Обычная стерилизующая фильтрация через фильтры с размером пор 0,22 мкм абсолютно неэффективна. Эти фильтры задерживают микроорганизмы, эндотоксины же представляют собой лишь небольшой фрагмент внешней стенки бактерий. На поверхности только одной грамметрической бактерии может находиться до 3,5 миллионов молекул эндотоксинов.

Еще один метод депирогенизации парентеральных растворов основывается на явлении *адсорбции пирогенов* активированным углем, каолином, асбестом,

целлюлозой и т.п. Количество пирогенных веществ уменьшается после обработки активированным углем или с помощью фильтров на основе активированного угля, при этом эффективность очистки зависит от природы пирогенных веществ. Гранулированный уголь менее эффективен. Уголь, применяемый для очистки растворов, должен быть весьма тщательно очищен, хорошо промыт водой, не содержать пирогенов, и высушен при температуре 250⁰С в течение 2 ч. Однако обработка растворов активированным углем не всегда приводит к полной депирогенизации. Кроме того, этот метод нельзя применять для очистки растворов лекарственных веществ, легко адсорбируемых углем, например, солей алкалоидов или легко окисляемых, например, аскорбиновой кислоты.

Ряд авторов рекомендует для очистки от пирогенов использовать ионообменные смолы (например, для аминокислот), считая, что они более эффективны, чем активированный уголь.

Поскольку молекулы эндотоксина отрицательно заряжены, они могут быть удалены из раствора за счет адсорбции на положительно заряженных фильтрах, например на фильтрах из асбеста. Особенно эффективным может быть использование глубинных асбестовых фильтров. К недостаткам метода можно отнести возможность связывания молекул активной субстанции и ограничения по использованию асбеста в фармацевтической промышленности.

Депирогенизацию воды можно осуществить путем фильтрования через *бактериальные фильтры*, например фильтр Зейтца. Размер пор многих бактериальных фильтров такой же, как у фильтра Зейтца, но они не пригодны для удаления пирогенных веществ, поэтому нельзя объяснить эффективность удаления пирогенных веществ только малым диаметром пор. Рекомендуется, чтобы диаметр пор фильтра Зейтца не превышал 2,4 мкм. Фильтр Зейтца задерживает пирогенные вещества из раствора практически на 99,5%, даже когда они находятся в значительном количестве. Обработка раствора активированным углем с последующим фильтрованием через фильтр Зейтца обеспечивает более полное удаление пирогенных веществ.

К методам удаления эндотоксинов можно отнести способ, в котором используется *эндотоксин-связывающий белок*, выделенный из лизата амебоцитов Лимулюс. Выделенный в чистом виде он представляет собой прекрасный сорбент, специфически связывающийся с эндотоксинами. На основе выделенного белка созданы фильтры и смолы, которые используют для удаления эндотоксинов из парентеральных растворов.

Очень хорошим способом удаления эндотоксинов является *обратный осмос*. Размеры пор обратноосмотической мембраны настолько малы, что способны пропускать только молекулы воды, задерживая более «крупные» ионы. Вместе с тем данный метод не может считаться абсолютно гарантирующим отсутствие пирогенов.

К классическим способам удаления эндотоксинов из воды может быть отнесена и *дистилляция*, в процессе которой вода дважды проходит через стадии фазового перехода и при точном соблюдении всех параметров процесса получается вода, свободная от пирогенов.

Государственным научным центром лекарственных средств (г. Харьков) совместно с отделом биохимических методов очистки воды АН Украины (Ф.А.Конев, Т.П.Скубко, П.И.Гвоздяк) предложен оригинальный фильтр для получения апиrogenной воды. Действие фильтра основано на *удерживании микроорганизмов и пирогенов диэлектрическими материалами в электрическом поле*, силовые линии которого направлены перпендикулярно к движению потока стерилизуемой жидкости.

К физическим методам удаления пирогенов из растворов следует отнести *разрушение их с помощью ультразвука* с частотой 2 МГц и интенсивностью 2 Вт/см² в течение 10 мин. При этом достигается полное разрушение пирогенных веществ.

Для инактивации эндотоксинов может быть использована *ионизирующая радиация*. Под действием гамма-излучения происходит снижение активности и частичное или полное разрушение молекулы эндотоксина. Однако метод имеет существенные ограничения применения, поскольку приводит к значительным физическим и химическим изменениям обрабатываемых объектов.

20.6.3. Неводные растворители

Для приготовления парентеральных лекарственных форм, кроме воды для инъекций, используют также неводные растворители. Применение этих растворителей позволяет получать растворы из нерастворимых или труднорастворимых в воде веществ, устранять гидролиз биологически активных веществ, пролонгировать терапевтическое действие лекарственных веществ. Неводные растворители обладают различной растворяющей способностью, антигидролизными, стабилизирующими и бактерицидными свойствами. Однако далеко не все неводные растворители могут быть использованы для получения стерильных

растворов вследствие их фармакологической активности, токсичности, иногда гемолитического действия. В связи с этим к неводным растворителям предъявляются следующие требования: они не должны обладать острой и хронической токсичностью, вызывать местное раздражающее действие; должны обладать высокой растворяющей способностью с лекарственными веществами; должны быть химически и биологически совместимы; быть устойчивыми при стерилизации; иметь незначительную вязкость. Кроме того, температура кипения должна быть не более 100°C, температура замерзания – не выше +5°C.

По химической природе неводные растворители делятся на несколько групп: *жирные масла, одноатомные и многоатомные спирты, простые и сложные эфиры, амиды, сульфоны и сульфоксиды.*

Для приготовления парентеральных растворов применяются неводные растворители, как индивидуальные, так и смешанные: водно-глицериновые, водно-пропиленовые, спирто-водно-глицериновые и др. Весьма широко применяются смеси жирных масел с бензилбензоатом, этилолеатом. Смешанные растворители обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности. Такое явление называется сорастворением, а растворители - сорастворителями. В настоящее время сорастворители широко используются для получения инъекционных растворов труднорастворимых веществ.

Неводные растворители применяются для приготовления парентеральных лекарственных форм, содержащих гормоны, жирорастворимые витамины, антибиотики, камфору, барбитураты и др.

Масла растительные. Масла растительные являются неводными растворителями, применяемыми для приготовления инъекционных препаратов, и после воды являются самыми распространенными растворителями. Парентеральные препараты на основе жирных масел применяют для внутримышечных инъекций и довольно редко – для подкожных.

Растительные масла представляют собой эфиры ненасыщенных жирных кислот, смеси фосфатидов, свободных жирных кислот и др. веществ. Жирное масло содержит липазы, которые в присутствии малейшего количества воды вызывают омыление масла с образованием свободных жирных кислот, поэтому масла должны быть полностью обезвожены. Образующиеся продукты могут взаимодействовать со многими лекарственными и вспомогательными веществ-

вами, изменяя их свойства, кроме того, окисленные масла раздражают нервные окончания и могут вызвать болевые ощущения.

Это прозрачные слабо окрашенные маслянистые жидкости, маловязкие, без запаха или со слабым запахом, нерастворимые в воде, малорастворимые в спирте, легкорастворимые в эфире, хлороформе, петролейном эфире. Масла, используемые для приготовления стерильных растворов, должны быть получены методом холодного прессования из свежих семян.

При анализе жирных масел определяют их цвет, вкус, запах, растворимость и числовые показатели (кислотное, эфирное, перекисное, гидроксильное, йодное числа, число омыления, определенную вязкость и др.). Жирные масла не должны содержать воду, белок, минеральные и другие посторонние примеси.

К недостаткам масляных растворов следует отнести их относительно высокую вязкость, болезненность инъекций, плохое рассасывание и возможность образования гранул в месте введения. Для уменьшения вязкости в некоторых случаях добавляют этиловый или этилгликолевый эфир. Растворимость некоторых веществ в маслах увеличивают путем добавления соразтворителей или солюбилизаторов (бензилового спирта, бензилбензоата), которые одновременно повышают и стабильность масляных растворов.

Наиболее широко используется масло персиковое, миндальное, оливковое, подсолнечное, соевое и другие, которые должны быть рафинированными и дезодорированы. Персиковое масло применяется для приготовления инъекционных растворов витаминов (эргокальциферола, ретинола ацетата) гормонов (прогестерона, синэстрола, тестостерона пропионата т др.), камфоры, кризанола, а также взвесей (бийохинола). Менее распространенным является масло оливковое, которое применяется для изготовления 20% раствора камфоры и 2% раствора синэстрола и др.

Все масла, предназначенные для приготовления инъекционных растворов необходимо подвергать предварительной стерилизации при температуре 120°C в течение 2 ч.

Спирты одно- и многоатомные. Одноатомные и многоатомные спирты применяются в качестве неводных растворителей во многих странах мира. Они смешиваются с водой, менее вязки, чем масла, и обладают способностью растворять многие лекарственные субстанции.

Из одноатомных спиртов наибольшее распространение получил этиловый спирт, из многоатомных пропиленгликоль, глицерин и полиэтиленгликоль.

Этиловый спирт при подкожном введении вызывает боль, а затем анестезию; кроме того, он обладает собственным фармакологическим действием, поэтому не может применяться в неразбавленном состоянии. Ввиду хорошей растворимости в нем различных органических веществ этиловый спирт часто применяется в качестве компонента многих растворов для инъекций. В качестве соразтворителя в смеси с водой он применяется для получения инъекционных растворов гидрокортизона, ряда сердечных препаратов: дигитоксина (50% спирта), мефеназина (25% спирта), дигоксина (10% спирта) и др.

Этиловый спирт используется как соразтворитель и консервант в концентрации от 2 до 30 % при изготовлении растворов сердечных гликозидов: конвалатоксина, целанида, эризимины и строфантина К. Этиловый спирт включен в состав смешанных растворителей (используемых для приготовления инъекционных растворов) в Международную фармакопею и фармакопеи ряда зарубежных стран.

Этиловый спирт может использоваться в качестве так называемого промежуточного растворителя. Этот технологический прием используется для приготовления растворов некоторых противоопухолевых препаратов, нерастворимых ни в воде, ни в маслах. С этой целью препараты растворяют в минимальном количестве этилового спирта, смешивают с оливковым маслом (получается эмульсия), затем спирт отгоняется под вакуумом и получается масляный раствор.

При изготовлении некоторых растворов для инъекций используется бензиловый спирт в концентрации 1-10% в качестве соразтворителя. С этой же целью в технологии парентеральных растворов используется и пропиленгликоль (в смеси с водой и добавкой этилового или бензилового спирта). Он является хорошим растворителем для сульфаниламидов, барбитуратов, антибиотиков и других лекарственных веществ. Его используют при получении микрокристаллической суспензии гидрокортизона ацетата 2,5%.

Как солюбилизатор и стабилизатор рекомендован спирт поливиниловый для получения некоторых водных суспензий.

Пропиленгликоль (пропандиол-1,2) представляет собой прозрачную, бесцветную вязкую жидкость, поглощающую влагу из воздуха.

Пропиленгликоль как растворитель самостоятельно применяется ограниченно, например, в препаратах хинидина. Чаще всего используют в виде 40-70% водных растворов, а также в смеси с другими соразтворителями (этиловым спиртом, этаноламином, полиэтиленгликолями). Пропиленгликоль является хо-

рошим растворителем для сульфамидов, барбитуратов, витаминов А и D, антибиотиков, анестезина, алкалоидов в форме оснований и многих других лекарственных веществ.

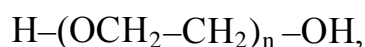
Растворы, содержащие до 50% пропиленгликоля, используются для внутривенных, свыше 50% - для внутримышечных инъекций. Пропиленгликоль способствует пролонгированию действия ряда лекарственных препаратов.

Глицерин – прозрачная вязкая жидкость с высокой температурой кипения, смешивается с водой и спиртом. Он обладает высокой гигроскопичностью и может поглощать до 40% воды.

Глицерин в концентрации до 30% используется в качестве сораз растворителя в смесях с водой или этиловым спиртом. В инъекционных препаратах отечественного производства глицерин в концентрации до 10% применяется как сораз растворитель в растворах целанида, випраксина, мезатона, фетанола, дибазола.

Для получения растворов легко гидролизующихся лекарственных веществ предложен сорбит и маннит в концентрации 60% в воде.

Полиэтиленгликоли (ПЭГ), получаемые путем поликонденсации окиси этилена и этиленгликоля, соответствуют общей формуле:



где n может изменяться от 2 до 85 и выше.

ПЭГ различаются по средней молекулярной массе. ПЭГ 200, 300, 400, 600 вязкие, бесцветные, прозрачные, умеренно гигроскопичные жидкости со слабым характерным запахом. Они нейтральны, физиологически индифферентны, растворимы в воде и спирте, устойчивы при хранении и не подвергаются гидролизу.

ПЭГ обладает способностью растворять многие лекарственные вещества. В качестве растворителей для парентеральных препаратов применяются низкомолекулярные поликонденсаты, находящиеся при нормальных условиях в жидком состоянии. Чаще всего используется полиэтиленоксид (ПЭО 400), как прекрасный растворитель сульфаниламидов, анестезина, камфоры, бензойной и салициловой кислот, фенобарбитала. Предложен также способ приготовления растворов антибиотиков в стерильном растворе ПЭО 400. ПЭО используется для получения растворов для инъекций производных сарколизина, обладающих выраженной противоопухолевой активностью. ПЭГ 400 используется в препаратах дигоксин, биомицин, левомецетин, пенициллин и др. ПЭГ 200 предложе-

но использовать для приготовления растворов ванкомицина, фенobarбитала, аскорбината натрия.

В концентрации до 70% применяются для внутримышечных и внутривенных инъекций. Внутримышечное введение их легко переносится, и растворители выводятся из организма больного в течение 24 ч, причем 75-80% удаляется в течение 12 ч.

Простые и сложные эфиры. Эфиры являются менее вязкими, чем масла, и обладают хорошей растворяющей способностью, все чаще используются при приготовлении парентеральных растворов. К ним относятся этиловые эфиры олеиновой, линолевой, линоленовой кислот, октиловый эфир левуленовой кислоты и др.

Бензилбензоат. Бензилбензоат (бензиловый эфир бензойной кислоты) представляет собой бесцветную маслянистую жидкость, практически нерастворим в воде, смешивается с этиловым спиртом. Значительно увеличивает растворимость в маслах труднорастворимых веществ из класса стероидных гормонов. Кроме того, бензилбензоат предотвращает кристаллизацию веществ из масел в процессе хранения. Смеси бензилбензоата с персиковым маслом (10-50%) не оказывают токсического действия. В настоящее время выпускаются следующие масляные растворы гормональных препаратов с добавлением 20-30% бензилбензоата: растворы прогестерона, оксипрогестерона, капроната и тестостерона пропионата.

Гликофурол – полиэтиленгликолевый эфир тетрагидрофурфурилового спирта. Представляет собой бесцветную жидкость, растворимую в метаноле, этаноле и глицерине; смешивается с водой в любом соотношении. Используют гликофурол в растворах ацетилхолина и рониколы и др.

Изопропилмиристат как растворитель состоит из изопропилмиристата и изопропиловых эфиров других насыщенных кислот. Он используется в качестве индифферентной основы при введении эстрогенов.

Этилолеат – синтетический сложный эфир. Представляет собой продукт этерификации олеиновой кислоты этиловым спиртом. Светло-желтая маслянистая жидкость, нерастворимая в воде; смешивается со спиртом, эфиром, маслами.

Применение этилолеата вместо масел дает возможность исключить ряд технологических операций в процессе приготовления растворов: предварительное обезвоживание масел и их стерилизацию, а также упростить операции фильтрации и ампулирования. Он имеет ряд преимуществ по сравнению с мас-

лами: смешивается со спиртом, эфиром, не вызывает побочных явлений, обладает постоянным химическим составом и меньшей вязкостью (так, вязкость оливкового масла при температуре 20⁰С равна 8,03 сПа · с, вязкость этилолеата при той же температуре составляет всего 0,62 сПа · с), а также большей стабильностью при тепловой стерилизации (150⁰ С в течение 1 часа) Благодаря меньшей по сравнению с растительными маслами вязкости, этилолеат быстрее адсорбируется тканями, является более удобным растворителем.

Этилолеат хорошо растворяет салициловую кислоту, анестезин, пенициллин и ряд других антибиотиков, холестерин, витамины, стероидные гормоны, камфору и др. Установлено, что при внутримышечном введении препарата на этилолеате в отличие от растительных масел наблюдается его быстрое и полное рассасывание.

Однако наличие двойной связи в химическом строении этилолеата способствует его быстрому окислению. Для предотвращения этого процесса предложено добавлять к нему антиоксиданты (α-токоферол, бутилокситолуол и др.) и проводить стерилизацию в атмосфере инертного газа.

Как растворитель для инъекций этилолеат включен в Международную фармакопею, по которой разрешается использовать этилолеат вместо растительного масла. Этилолеат применяется также как соразтворитель в масляных растворах для увеличения растворимости и понижения их вязкости.

Диоксаны и диоксоланы представляют собой продукты взаимодействия глицерина с карбонильными соединениями в присутствии дегидратирующего агента. Наименее токсичный представитель этой группы 2,2-диметил-4-метанол-1,3-диоксолан. Это соединение известно под названием солькеталь, глицерол-диметилкеталь и др.

Солькеталь – бесцветная жидкость, стабильная при хранении, устойчивая к действию щелочей, смешивается с водой, спиртом и другими органическими растворителями. Соединение относительно безвредно, не раздражает оболочки и ткани. Солькеталь используется при производстве парентеральных растворов некоторых антибиотиков.

Глицероформаль является продуктом конденсации глицерина с формальдегидом и представляет собой смесь 25% 3-окси-метил-1,3-диоксолана и 75% 5-оксидиоксолана. Глицероформаль – бесцветное вещество с невысокой вязкостью, неограниченно смешивается с водой, малотоксичен.

Амиды. Растворители, относящиеся к группе амидов, в препаратах для инъекций применяются в концентрации от 5 до 50%, часто в сочетании с пропиленгликолем, этаноламином.

N, N-диметилацетамид представляет собой прозрачную нейтральную жидкость с температурой кипения 165,5°C и плотностью 0,493. Для приготовления инъекционных растворов левомецетина, окситетрациклина, тетрациклина используют 50% водный раствор диметилацетамида. Он обладает противовоспалительным действием.

N- β -оксиэтиллактамид – карбоксамид молочной кислоты представляет собой бесцветную прозрачную сиропообразную жидкость, смешивающуюся с водой. Применяется в виде 50% водных растворов, обладает стабильностью, не раздражает ткани. Применяется в инъекционных растворах тетрациклина, причем действие препарата пролонгируется на сутки.

Сульфоксиды и сульфоны. Высокую растворяющую способность имеют диметилсульфоксид и сульфолан. Они обладают незначительной токсичностью, смешиваются со многими растворителями. Предложены для приготовления многих парентеральных препаратов. Среди растворителей класса сульфоксидов и сульфонов наибольший интерес представляют диметилсульфоксид и сульфолан.

20.7. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

Приготовление раствора включает следующие операции: растворение веществ, изотонирование, стабилизация, введение консервантов, фильтрование. В зависимости от свойств лекарственных веществ некоторые из операций могут быть исключены, например, изотонирование, стабилизация, введение консервантов.

Изготовление растворов для парентерального применения проводят в специальных производственных помещениях С или А/В классов чистоты с соблюдением всех правил асептики. Приготовление водных или невязких растворов проводят массообъемным методом, с использованием герметически закрываемых реакторов из инертных материалов, снабженных рубашкой и перемешивающим устройством. В тех случаях, когда плотность растворителя значительно отличается от плотности воды, используют весовой метод, при котором и лекарственное вещество и растворитель берут по массе. Растворение медленно- или трудно растворяющихся лекарственных веществ ведут при нагревании и перемешивании.

Растворение веществ предпочтительнее проводить в реакторах из нержавеющей стали с нижним расположением мешалки (турбинной), чтобы исключить возможность попадания в раствор смазочных материалов.

Современные реакторы, используемые для приготовления ПЛС, изготавливают некоторые отечественные производители, но, в основном, зарубежные фирмы, которые хорошо зарекомендовали себя на рынке фармацевтического оборудования («BOSCH» Германия, «Alloy Produkts Group Waukes Wiskonsin» США, «Лаб&Фарма» Чехия, «KATES» Польша и др.). Такие реакторы представляют собой вертикальные цилиндрические аппараты с рубашкой или без нее, эллиптической крышкой и днищем общей вместимостью от 100 до 1000 л, изготовленные из нержавеющей или специальной стали (рис. 20.18). Они снабжены ультразвуковым датчиком уровня жидкости, датчиком измерения температуры раствора, барботером (иногда съемным) и позволяют насыщать раствор инертным газом.

Реакторы, как правило, оснащены автоматизированной системой управления, которая обеспечивает функции предварительной установки необходи-

мых технологических параметров, суммирующего счета воды или раствора, обратного счета и счета разности установленных значений.

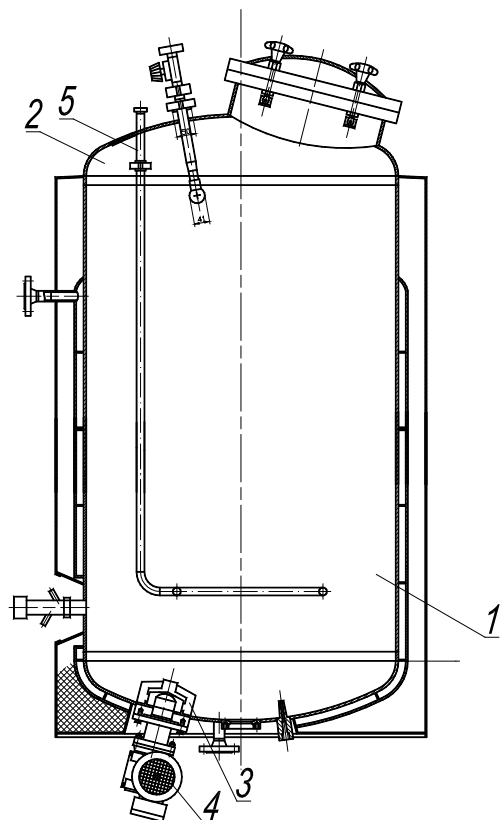


Рис. 20.18. Конструкция реактор фирмы «BOSCH»:

1 – корпус; 2 – крышка; 3 – турбинная мешалка; 4 – электромагнитный привод
5 – барботер

Конструкция аппарата максимально снижает риск микробной контаминации, отвечает требованиям GMP и имеет неоспоримые преимущества:

1. В цельное дно реактора вмонтирована турбинная мешалка, которая обеспечивает лучшее растворение действующих веществ за счет интенсивности перемешивания. Частота вращения мешалки задается частотным преобразователем, что очень важно при растворении труднорастворимых веществ. Такая конструкция мешалки с электромагнитным приводом гарантирует отсутствие застойных зон и скопления продукта, простоту обслуживания и отсутствие непосредственного соединения мешалки с ее приводом, что иногда является критическим параметром, загрязняющим раствор смазочными материалами.

2. Конструкция реактора имеет оригинальную рубашку, разделенную специальными ребрами таким образом, что пар (хладагент) заполняет ее по спирали, результатом чего является равномерный нагрев (охлаждение) раствора при более экономном использовании тепло- или хладоносителя.

3. Еще одним преимуществом таких реакторов является система очистки CIP-SIP («очистка на месте») в виде двух устройств для мойки аппарата (Спрей-болл), которые позволяют проводить качественную подготовку аппарата к работе и экономно расходовать высокоочищенную воду. У некоторых – предусмотрена дополнительная полировка и осветление внутренней поверхности реактора.

4. Некоторые реакторы оснащены специальными подъемниками сыпучих веществ, облегчая загрузку, и могут работать как при избыточном, так и пониженном давлении.

20.7.1. Изотонирование растворов

Среди ПЛС особую группу составляют изотонические, под которыми понимают растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению жидкостей организма (плазмы крови, лимфы, спинномозговой жидкости и т.д.) Осмотическое давление растворов является следствием теплового движения молекул растворенного вещества, стремящегося занять возможно больший объем. Оно в организме поддерживается на постоянном уровне действием саморегуляторов. Осмотическое давление плазмы крови в норме держится на уровне 725,2 кПа или 7,4 атм. Растворы с меньшим осмотическим давлением называются *гипотоническими*, с большим – *гипертоническими*.

При введении большого количества растворов в виде внутрисосудистых вливаний осмотическое давление жидкостей организма нарушается. Объясняется это тем, что клеточные оболочки, обладая свойством полупроницаемости, пропускают воду и препятствуют проникновению многих растворенных в ней веществ. В связи с этим, если клетка снаружи окружена раствором с иным осмотическим давлением, чем давление внутри клетки, то происходит движение воды в клетку или из клетки до выравнивания концентрации, т.е. наблюдается явление осмоса.

При введении в кровь *гипертонического* раствора ($P_{p-ра} > P_{внутри}$ клетки) – вода выходит из клетки. Она обезвоживается и наступает явление плазмолиза, при котором эритроциты сморщиваются.

При введении *гипотонического* раствора ($P_{p-ра} < P_{внутри}$ клетки) жидкость переходит во внутрь клетки до момента выравнивания концентрации. Клетка разбухает, клеточная оболочка при этом может лопнуть, а клетка погибнуть. Это явление носит название лизис, а для эритроцитов – гемолиз.

Кроме того, внутримышечное и подкожное введение неизотонированных растворов вызывает боль, причем она тем сильнее, чем резче осмотическая разница. Поэтому при внутрисосудистом применении некоторых парентеральных растворов необходимо их изотонирование.

Изотонические концентрации лекарственных веществ в растворах можно рассчитать следующими методами:

- метод, основанный на законе Вант-Гоффа;
- криоскопический метод, основанный на законе Рауля;
- метод эквивалентов лекарственных веществ по натрию хлориду.

За рубежом пользуются также графическим методом расчета изотонических концентраций, позволяющим по разработанным номограммам быстро, но с некоторой приближенностью определить количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования раствора лекарственного вещества.

Метод, основанный на законе Вант-Гоффа. Известно, что 1 моль любого недиссоциирующего вещества занимает в водном растворе при 0°С и давлении 101,3 кПа (760 мм.рт.ст.) 22,4 л. То есть раствор, содержащий в объеме 22,4 л, 1 моль растворенного недиссоциирующего вещества при 0°С имеет осмотическое давление 98 кПа.

Для того чтобы в таком растворе осмотическое давление поднять до давления кровяной плазмы (7,4 атм.), необходимо вместо 1 моля недиссоциирующего вещества растворить 7,4 моля или 1 моль этого вещества растворить в соответственно меньшем количестве воды: $22,4/7,4=3,03$ л. В полученный результат необходимо внести поправку, т.к. он верен только для 0°С (или 273 К по шкале абсолютной температуры), а температура тела составляет 37°С (или 310 К). Поэтому 1 моль вещества следует растворять не в 3,03 л, а в несколько большем количестве воды:
$$\frac{310 \cdot 3,03}{273} = 3,44 \text{ л}$$

Количество молей вещества при этих условиях будет составлять в 1 л раствора $1 : 3,44=0,29$. Иначе говоря, чтобы приготовить 1 л изотонического раствора, необходимо взять 0,29 моля лекарственного вещества (неэлектролита) и, растворив в воде, довести объем раствора до 1 л:

$$m=0,29M \text{ или } 0,29=m/M, \quad (20.3)$$

где m – количество вещества, необходимое для приготовления 1л изотонического раствора, г;

0,29 – фактор изотонии вещества-неэлектролита;

M – молекулярная масса данного лекарственного вещества.

Пользуясь этой формулой, можно рассчитать изотонические концентрации растворов. Например:

- глюкозы $C_6H_{12}O_6$ – $0,29 \cdot 180=52,2$ г/л или 5,22%;
- гексаметиленetetрамин $(CH_2)_6N_4$ – $0,29 \cdot 140=40,6$ г/л или 4,06%

Фактор изотонии проще выводится из уравнения Клапейрона-Менделеева:

$$PV = nRT, \quad (20.4)$$

где P – осмотическое давление кровяной плазмы, атм.;

V – объем раствора, л;

n – число молей растворенного вещества;

R – газовая постоянная, выраженная для данного случая в атмосферолитрах, равная 0,082;

T – абсолютная температура, К.

Отсюда:

$$n = PV/RT = (7,4 \cdot 1)/(0,082 \cdot 310) = 0,29$$

Приведенные расчеты верны, если их проводят для неэлектролитов, т.е. вещества, не распадающиеся при растворении на ионы.

Для электролитов нужно учитывать, что они диссоциируют в водных растворах, и их осмотическое давление будет тем больше, чем выше степень диссоциации. Например, вещество в растворе диссоциирует на 100% $\text{NaCl} = \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$. В данном случае число элементарных частиц, оказывающих давление, увеличивается вдвое. Если раствор хлорида натрия содержит в 1 л 0,29 моля NaCl , то он имеет осмотическое давление не 7,4 атм., а в 2 раза больше. Следовательно, фактор изотоничности 0,29 к электролитам не применим. Он должен быть уменьшен от степени диссоциации. Для этого в уравнение Клапейрона-Менделеева вводится коэффициент изотоничности (i), показывающий во сколько раз увеличивается число частиц вследствие диссоциации. Таким образом, уравнение это принимает вид:

$$PV = nRTi; \quad n = RV/RTi, \quad (20.5)$$

откуда $m = 0,29 M/i. \quad (20.6)$

Коэффициент i зависит от степени и характера электролитической диссоциации и может быть выражен уравнением:

$$i = 1 + \alpha(n - 1) \quad (20.7)$$

где α – степень электролитической диссоциации;

n – число элементарных частиц, образующихся из одной молекулы при диссоциации.

Для различных групп электролитов коэффициент i может быть подсчитан следующим образом.

1. Для бинарных электролитов с однозарядными ионами типа K^+A^- ($\alpha=0,86$, $n=2$):

$$i = 1 + 0,86 (2 - 1) = 1,86$$

2. Для бинарных электролитов с двузарядными ионами типа $K^{2+}A^{2-}$ ($\alpha=0,50$; $n=2$):

$$i = 1 + 0,50 (2 - 1) = 1,5$$

3. Для тринарных электролитов типа $K^{2+}A_2^-$ и $K_2^+A^{2-}$ ($\alpha=0,75$; $n=3$):

$$i = 1 + 0,75 (3 - 1) = 2,5$$

4. Для слабых электролитов (борная кислота, лимонная кислота и т.д.):

$$i = 1,1$$

Иногда изотоничность растворов достигается с помощью введения других фармакологически индифферентных веществ. Это бывает в тех случаях, когда основное вещество не обеспечивает изотоничности раствора, тогда прибегают к помощи натрия хлорида, натрия сульфата или натрия нитрата и рассчитывают по формуле:

$$m_2 = \left(\frac{0,29 \times V}{1000} - \frac{m_1 \times i_1}{M_1} \right) \frac{M_2}{i_2} \quad (20.8)$$

где M_2 – молекулярная масса дополнительного вещества;

i_2 – изотонический коэффициент дополнительного вещества;

m_1 – количество основного вещества, г;

i_1 – изотонический коэффициент основного вещества;

M_1 – молекулярная масса основного вещества.

При составе парентерального раствора из трех и более компонентов, первоначально рассчитывают какой объем могут изотонировать указанные количества всех веществ. Затем определяют по разности, количество дополнительного вещества, чтобы приготовленный раствор был изотоничным. Осмотическое давление многокомпонентного раствора по закону Дальтона складывается из парциальных осмотических давлений отдельных компонентов.

Изотонические концентрации могут быть рассчитаны и по **криоскопическому методу, основанному на законе Рауля**. Закон Рауля определяет зависимость температуры замерзания раствора от концентрации электролитов в нем. Понижение точки замерзания прямо пропорционально количеству вещества, растворенного в данном количестве растворителя:

$$\Delta t = K \cdot C, \quad (20.9)$$

где Δt – депрессия (понижение температуры замерзания) раствора, °C;

K – криоскопическая константа растворителя;

C – концентрация вещества, моль/л.

Изотонические растворы веществ замерзают при одной и той же температуре, т.е. имеют одинаковую температуру депрессии. Температура депрессии сыворотки крови – 0,52°C и, если приготовленный раствор будет иметь депрессию 0,52°, то он будет изотоничен сыворотке крови. Для расчета необходимо знать константы депрессии, предположим 1% растворов лекарственных веществ. Искомую концентрацию изотонического раствора находят по формуле:

$$x = \frac{0,52}{\Delta \cdot t} 1\% \quad (20.10)$$

Например, для глюкозы (депрессия 1% раствора равна 0,1°), тогда:

$$x = \frac{0,52}{0,1} = 5,2\%$$

Общей формулой для расчетов является:

$$m_1 = \frac{0,52V}{\Delta t_1 \times 100} \quad (20.11)$$

где m_1 – количество вещества, необходимое для изотонирования, г;

V – объем, в мл;

Δt_1 – депрессия 1% раствора лекарственного вещества.

При расчете многокомпонентных систем пользуются следующими формулами:

– при двух компонентах прописи:

$$m_2 = \frac{(0,52 - \Delta t_2)V}{\Delta t_2 100} \quad (20.12)$$

– при числе компонентов в прописи более двух:

$$m_3 = \frac{[(0,52 - (\Delta t_2 + \Delta t_3 + \dots))V]}{\Delta t_1 100} \quad (20.13)$$

Наиболее простым и удобным является **метод расчета по изотоническим эквивалентам натрия хлорида.**

Изотоническим эквивалентом вещества по хлориду натрия называется количество хлорида натрия, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1 г данного лекарственного веществ-

ва. Например, 1 г безводной глюкозы по осмотическому эффекту эквивалентен 0,178 г хлорида натрия. Это означает, что 1 г безводной глюкозы и 0,178 г хлорида натрия изотонируют одинаковые объемы водных растворов. Или, если эквивалент бромида натрия по хлориду натрия равен 0,62, то это означает, что 1 г бромида натрия и 0,62 г хлорида натрия в одинаковых объемах растворов создают одинаковые осмотические давления. Зная эквивалент лекарственного вещества по натрию хлориду, можно определить его изотоническую концентрацию в растворах. В специальных таблицах приводятся изотонические эквиваленты по хлориду натрия для лекарственных веществ. В случае, когда эквивалент лекарственного вещества неизвестен, необходимо пользоваться другими методами расчета.

Осмоляльность и осмолярность парентеральных растворов

Для избежания таких опасных осложнений парентерального введения лекарственных средств как гипо- и гиперосмолярные состояния, нарушение свертываемости крови, образование тромбов и т.д., в последние годы в парентеральных растворах стали определять показатели *осмоляльности и осмолярности*.

Согласно определению Европейской фармакопеи, **осмоляльность** (ξ_m) – это показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора. Осмоляльность выражают в осмолях на килограмм растворителя – *осмоль/кг* (на практике обычно используется миллиосмоль на килограмм – *мосмоль/кг*). *Осмоль* – это соотношение молекулярной массы вещества, деленное на число единиц или ионов, образующихся при его растворении. Расчет осмоляльности водного раствора проводят по формуле:

$$\xi_m = \nu m \Phi \quad (20.14)$$

где ν – суммарное число ионов, образующиеся из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации. Если растворенное вещество не диссоциирует на ионы, то $\nu = 1$;

m – моляльность раствора, т.е. число молей растворенного вещества на кг растворителя;

Φ – моляльный осмотический коэффициент, учитывающий взаимодействие между ионами противоположного знака в растворе и зависит от m .

Наряду с понятием осмоляльности на практике используется понятие **осмолярности (μ)** – как показателя, также позволяющего оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора (обычно выражают в *мосмоль/л*).

Как видно, оба показателя аналогичны по смыслу и отличаются друг от друга различным способом выражения концентрации растворов на единицу массы (моляльная) или на единицу объема (молярная). Отношение величин осмолярности и осмоляльности можно представить как массо-объемную концентрацию растворителя в растворе, что вытекает из определения этих понятий:

$$\frac{\mu}{\xi} = X, \quad (20.15)$$

где X – количество растворителя в 1 литре раствора; кг

μ - осмолярность раствора, осмоль/л раствора;

ξ - осмоляльность раствора, осмоль/кг растворителя.

Для разбавленных растворов, близких к идеальным, значения осмоляльности и осмолярности могут быть рассчитаны теоретически. Однако при повышении концентрации раствора взаимодействие между его частицами возрастает и фактическая осмоляльность (осмолярность) понижается по сравнению с идеальной. Поэтому теоретический расчет осмоляльности (осмолярности) высококонцентрированных растворов, а также растворов веществ с большой молекулярной массой (например, белковых гидролизатов) невозможен. В таких случаях эти показатели определяют экспериментальным путем с помощью осмометров, принцип действия которых основан на измерении снижения температуры замерзания раствора или давления пара над ним. Результаты считаются достоверными, если полученное значение не выходит за пределы значений осмоляльности двух стандартных растворов, использованных для калибровки осмометра. В качестве стандартных растворов используют растворы натрия хлорида.

Понижение температуры замерзания на $1,86^{\circ}\text{C}$ и понижение давления пара на 40 Па (0,3 мм.рт.ст.) при температуре 25°C соответствует 1 осмолу на килограмм воды. Зависимость между осмоляльностью и понижением температуры замерзания ΔT выражают соотношением:

$$\xi_m = \frac{\Delta T}{1,86} * 1000 \text{ (мосмоль/кг)} \quad (20.16)$$

Определение величины осмолярности растворов важно при применении парентерального питания организма (выравнивание грубых нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, борьба с угрожающими жизни состояниями: шок, отек мозга и т.д.), когда необходима инфузия в течение 24 часов. Фактором ограничения при парентеральном питании является вводимое количество жидкости, оказывающее воздействие на систему кровообращения и водно-электролитный баланс. С другой стороны, учитывая определенные пределы “выносливости” вен, нельзя использовать растворы произвольной концентрации. Осмолярность около 1100 мосмоль/л (20% раствор сахара) у взрослого человека является верхней границей для введения через периферическую вену.

Осмолярность плазмы крови составляет около 300 мосмоль/л, что соответствует давлению около 780 кПа при 38°C. Эта величина является исходной точкой стабильности инфузионных растворов. Для парентеральных растворов, используемых в медицинской практике, величина осмолярности может колебаться в пределах от 200 до 700 мосмоль/л. Значение осмолярности (осмолярности) необходимо указывать на этикетках инфузионных растворов.

20.7.2. Стабилизация растворов

При изготовлении и хранении некоторых лекарственных препаратов нередко наблюдается изменение их свойств, протекающее с различной скоростью и степенью проявления. Это связано с уменьшением содержания лекарственных веществ или снижением их фармакологической активности, изменением свойств лекарственных форм и т.д. Подобные изменения влияют на срок годности (хранения) препаратов, который может колебаться от нескольких часов (растворы антибиотиков) или дней (растворы ферментов) до нескольких лет. Вопросам стабильности лекарственных средств в настоящее время уделяется большое внимание.

Протекающие в препаратах процессы можно условно классифицировать на **физические, химические и биологические**. Условность заключается в их взаимосвязи: химические превращения могут стать причиной изменения физических свойств, в то время как физические изменения становятся причиной нежелательных химических процессов. Биологические же процессы сопровождаются как химическими, так и физическими превращениями.

К физическим процессам, протекающим преимущественно при хранении, следует отнести укрупнение частиц дисперсной фазы, расслаивание, изменение консистенции, испарение, сублимацию и др.

Химические процессы протекают нередко при изготовлении препарата, особенно при термической стерилизации, и сопровождаются разнообразными химическими реакциями – гидролиз, омыление, окислительно-восстановительные процессы, фотохимические и ферментативные превращения, реже наблюдаются полимеризация и изомеризация и др.

Биологические процессы, обусловленные жизнедеятельностью микроорганизмов, часто приводят к нежелательным химическим превращениям действующих веществ, иногда – к изменению внешнего вида лекарственной формы.

Стабильность лекарственных препаратов зависит от многих факторов: температуры хранения, освещенности, состава окружающей атмосферы, способа приготовления, т.е. технологии лекарственной формы, вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, особенно ее агрегатного состояния, упаковки и др.

Используемые в настоящее время методы стабилизации лекарственных средств – **химический и физический**, нередко применяются в комплексе, дополняя друг друга. *Химические методы* основаны на добавлении химических веществ – стабилизаторов, антиоксидантов и консервантов. *Физические методы* базируются на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды, применении лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки, использовании современного технологического оснащения и результатов научных исследований в технологии лекарственных форм – применение неводных растворителей, обезвоживание препаратов, ампулирование в токе инертных газов и др.

Таким образом, *стабильность препарата* – это способность биологически активного вещества сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного нормативной документацией.

Химические методы стабилизации. Стабилизация гомогенных дисперсных систем основана на подавлении процесса разложения лекарственных веществ за счет связывания или нейтрализации тех химических соединений, которые активируют деструкцию лекарственного вещества. Такие соединения находятся в растворе в незначительных количествах, либо переходят в раствор из упаковки (стекла) при его технологической обработке (стерилизации) и хранении.

Стабильность парентеральных растворов, в первую очередь, зависит от качества исходных растворителей и лекарственных веществ, класса и марки стекла ампул и флаконов, наличия кислорода в воде и растворах, рН растворов, температуры и времени стерилизации, наличия ионов тяжелых металлов, условий хранения препаратов и т.д. Основным принципом стабилизации препаратов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению лекарственных веществ.

Одним из факторов, влияющих на стабильность многих лекарственных веществ, является первичная упаковка, которая непосредственно контактирует с препаратом.

Влияние качества стекла упаковки на стабильность веществ. Медицинское стекло представляет собой твердый раствор, полученный в результате охлаждения расплавленной смеси силикатов, оксидов металлов и некоторых солей. В зависимости от качественного и количественного соотношения оксидов металлов в стекле различают классы и марки медицинского стекла, обладающие различной химической устойчивостью.

На поверхности стекла ампул или флаконов при контакте с водными растворами во время хранения и, особенно, при тепловой стерилизации в зависимости от его марки и значения рН раствора может происходить процесс выщелачивания или растворения верхнего слоя стекла. Выщелачивание – это выход из стекла преимущественно оксидов щелочных и щелочноземельных металлов, благодаря высокой подвижности ионов этих металлов по сравнению с высоким зарядом четырехвалентного иона кремния. По этой причине ион натрия даже при комнатной температуре может замещаться другими ионами. При более глубоких процессах выщелачивания ионы щелочных металлов легко перемещаются из внутренних слоев стекла на место ионов, вступивших в реакцию. Выщелачивание из стекла компонентов и их гидролиз ведут к увеличению или уменьшению величины рН раствора. Это приводит к изменениям свойств лекарственных веществ, в основе которых лежат различные химические процессы: гидролиз, окисление, восстановление, омыление, декарбоксилирование, изомеризация и др.

Оптимальная концентрация водородных ионов в парентеральных растворах является существенным стабилизирующим фактором. Она достигается путем добавления стабилизаторов, которые предусмотрены в нормативной доку-

ментации, а также использованием комплекса технологических приемов в процессе приготовления парентеральных растворов.

Стабилизаторы могут замедлять или ускорять нежелательные химические реакции, создавать определенные значения pH растворов, повышать растворимость лекарственных веществ или удерживать последние во взвешенном состоянии. Выбор стабилизатора, в первую очередь, зависит от природы лекарственных веществ.

Среди требований, предъявляемых к стабилизаторам, можно отметить: терапевтическую индифферентность, хорошую растворимость в растворителе, эффективность в применяемых концентрациях, химическую чистоту, доступность.

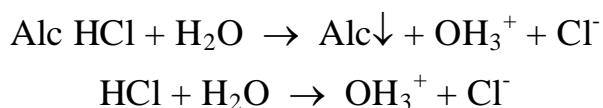
Несмотря на многообразие и чрезвычайную сложность процессов, проходящих в растворах, лекарственные вещества, требующие стабилизации, можно условно разделить на три группы:

1. Растворы солей, образованных слабыми основаниями и сильными кислотами.
2. Растворы солей, образованных сильными основаниями и слабыми кислотами.
3. Растворы легкоокисляющихся веществ.

Механизм действия стабилизаторов

Стабилизация растворов солей слабых оснований и сильных кислот. К этой группе относятся растворы солей алкалоидов азотистых и синтетических азотистых оснований (Alc), которые занимают значительное место в ассортименте инъекционных растворов. В зависимости от силы основания растворы имеют нейтральную или слабокислую реакцию. Последняя объясняется гидролизом соли, сопровождающимся образованием слабодиссоциированного основания и сильнодиссоциируемой кислоты, т.е. образующимися ионами гидроксония OH_3^+ . Это явление усиливается при тепловой стерилизации.

Прибавление избытков ионов OH_3^+ (т.е. свободной кислоты) понижает степень диссоциации воды и подавляет гидролиз, вызывая сдвиг равновесия влево:



Уменьшение концентрации ионов OH_3^+ в растворе, вследствие щелочности стекла сдвигает равновесие вправо. Нагревание раствора во время стерилизации увеличивает степень диссоциации воды и повышение рН раствора за счет выщелачивания стекла, вызывает усиление гидролиза соли, что приводит к накоплению в растворе труднорастворимого азотистого основания.

В растворах солей очень слабых оснований, малорастворимых в воде, незначительное повышение рН приводит к образованию осадка. Это наблюдается в растворах стрихнина нитрата, папаверина гидрохлорида, дибазола и др. При значительных увеличениях рН раствора (сильно щелочное стекло) иногда наблюдается выделение сильных свободных оснований, например, новокаина.

Если основания алкалоидов являются сильными или хорошо растворимыми в воде, то при повышении рН выделение осадка не происходит (основания – эфедрина, кодеина, пилокарпина). Иногда свободное основание не выпадает в осадок, т.к. способно реагировать со щелочью с образованием растворимых продуктов (морфин, апоморфин, адреналин). Кроме того, в слабощелочной среде данные растворы подвергаются окислению с изменением окраски (раствор морфина желтеет, апоморфина – зеленеет, адреналина – розовеет).

Если алкалоид или синтетическое азотистое основание имеют сложноэфирные или лактонные группировки (атропин, скополамин, новокаин, дикаин), то при нагревании слабощелочных или нейтральных растворов происходит омыление сложного эфира или лактона, сопровождающееся изменением фармакологического действия. Так, после стерилизации растворов новокаина появляется свободная парааминобензойная кислота, благодаря чему рН раствора смещается в кислую сторону. При уменьшении рН до 8 количество разложившегося новокаина в растворе увеличивается до 11%. В литературе отмечаются сообщения о наличии анилина в растворах новокаина после стерилизации, что объясняется декарбоксилированием парааминобензойной кислоты. Применение новокаина с примесью анилина вызывает повышенную болезненность. Аналогичные процессы образования анилиновых производных отмечены также для дикаина.

Выше указанные изменения вызывают необходимость стабилизации растворов многих алкалоидов и азотсодержащих оснований. Большинство из них стабилизируют добавлением 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, которая нейтрализует щелочь, выделяемую стеклом, и смещает рН раствора в кислую сторону. Это создает условия, препятствующие гидролизу, омылению

сложных эфиров, окислению фенольных и альдегидных групп. Количество кислоты, необходимое для стабилизации раствора, зависит от свойств лекарственного вещества. Наиболее часто добавляют 10 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной на 1 литр стабилизируемого раствора, что соответствует образованию 0,001 моль/л раствора кислоты (рН 3-4). Это количество 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной рекомендовано для атропина сульфата, стрихнина нитрата, апоморфина гидрохлорида, кокаина гидрохлорида, дибазола, дикаина и др.

Для получения устойчивого раствора новокаина гидрохлорида для инъекций с концентрацией 0,5-2,0% необходимо добавление 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной до рН 3,8-4,5, что соответствует 3,4-9,0 мл 0,1 моль/л раствора кислоты на 1 литр раствора. Для приготовления стабильного раствора новокаина (1-2%) на изотоническом растворе натрия хлорида следует добавить 5 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной на 1 литр.

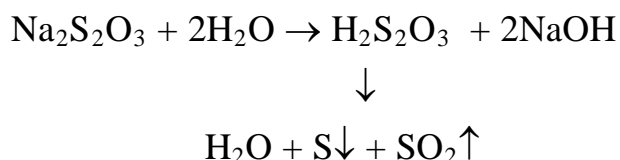
Для стабилизации растворов веществ со сложной эфирной группировкой (атропин, новокаин и др.) предложено уменьшение количества 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной до 3-4 мл на 1 литр раствора. Это связано с тем, что подкисление растворов местных анестетиков приводит к уменьшению их фармакологической активности. При снижении рН растворов от 5 до 3,2 активность новокаина падает в 8 раз.

1-5% растворы морфина гидрохлорида стабилизируют добавлением 10-20 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной на 1 литр. Как указывалось выше, морфина гидрохлорид и другие алкалоиды с содержанием фенольных гидроксильных групп при нагревании, особенно в слабощелочной среде, окисляются. Поэтому, для получения устойчивых растворов необходимо добавление антиоксидантов (антиоксидантов), т.е. веществ, препятствующих окислению. Добавлением антиоксидантов стабилизируют растворы адреналина гидротартрата и гидрохлорида, норадреналина гидротартрата, этилморфина гидрохлорида.

Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований.
В водных растворах соли слабых кислот и сильных оснований легко гидролизуются, образуя слабощелочную реакцию среды. Это приводит к образованию труднорастворимых соединений, дающих муть или осадок, что недопустимо для инъекционных растворов. Гидролитические процессы усиливаются в кислой среде, которая может создаваться за счет растворения в воде углерода ди-

оксида. Для подавления реакции гидролиза добавляют 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната.

Приготовление раствора натрия нитрита проводят с добавлением 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида на 1 литр (рН 7,5-8,2). Более устойчивые растворы натрия тиосульфата, натрия кофеин-бензоата и теофиллина. Раствор натрия тиосульфата имеет среду, близкую к нейтральной, и при незначительном понижении рН разлагается с выделением серы:



Стабильные растворы получают путем добавления 20,0 г натрия гидрокарбоната на 1 литр (рН 7,8-8,4). При изготовлении растворов натрия кофеин-бензоата следует добавлять 4 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида на 1 литр (рН 6,8-8,6).

Эуфиллин, являясь комплексной солью очень слабой кислоты (теофиллин) и слабого основания (этилендиамин), легко разлагается в кислой среде, добавление сильной щелочи к раствору эуфиллина также приводит к разложению соли. Для получения стойкого раствора используется эуфиллин сорта «для инъекций» с повышенным содержанием этилендиамина (18-22% вместо 14-18%). Вода для инъекций должна быть освобождена от углерода диоксида путем кипячения.

При необходимости оптимальное значение рН раствора поддерживают при помощи буферных растворов, однако, применение их ограничено, т.к. многие из них реагируют с лекарственными веществами в растворе. *Буферами и буферными растворами* называются растворы, способные сохранять почти постоянное значение рН при добавлении к ним кислоты или щелочи в незначительных количествах.

Влияние поверхностно-активных веществ на кинетику химических реакций. Изменение рН среды – не единственный способ защиты лекарственных веществ от гидролиза. В последнее время появились работы по изучению влияния поверхностно-активных веществ (ПАВ) на кинетику химических реакций. Показано, что неионогенные и анионактивные ПАВ тормозят, а катионактивные ПАВ ускоряют процесс гидролиза целого ряда лекарственных веществ. Установлено, что в присутствии ПАВ уменьшение или увеличение скорости

реакции обусловлено образованием мицеллоассоциатов молекул ПАВ. Мицеллы ПАВ имеют большие коллоидные размеры и обладают большей объемной емкостью. В пустоты мицелл под влиянием сил межмолекулярного притяжения могут проникать относительно небольшие молекулы лекарственного вещества. Молекулы с гидрофобными свойствами проникают в глубь мицеллы. Гидрофильная молекула занимает положение между отдельными молекулами мицеллы. Гидрофильная молекула лекарственного вещества присоединяется к внешней, наиболее гидрофильной части мицеллы. Образующиеся комплексные соединения обладают большей устойчивостью, чем лекарственные вещества. В связи с этим используют ПАВ для подавления гидролиза лекарственных веществ, например, анестетиков, антибиотиков и др. В каждом конкретном случае использование стабилизаторов требует тщательного изучения при введении их в состав инъекционного раствора.

За рубежом стабильные растворы теofilлина для инъекций получают путем добавления аминопропиленгликоля или диметиламинопропиленгликоля (0,75-1,5 г на 1 г теofilлина). Высокомолекулярные соединения (ВМС) также используют для стабилизации натриевых солей барбитуровой кислоты. Для стабилизации фенобарбитала натриевой соли, этаминал-натрия применяют полиэтиленгликоль, растворы барбамила предлагают стабилизировать добавлением 5% твина-80.

Используются и другие пути, позволяющие поддерживать рН в растворе без заметных колебаний. Так как ампульное стекло вызывает изменение рН растворов, то с целью повышения химической стойкости ампул используют силиконовые покрытия внутренней поверхности ампул или защищают стекло пластической массой. Однако, силиконизированные и пластмассовые ампулы до сих пор не нашли широкого применения у нас в стране.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ. Присутствие кислорода, который находится в растворенном состоянии и в газовом пространстве над раствором в ампуле, является одной из основных причин окисления лекарственных веществ в растворах.

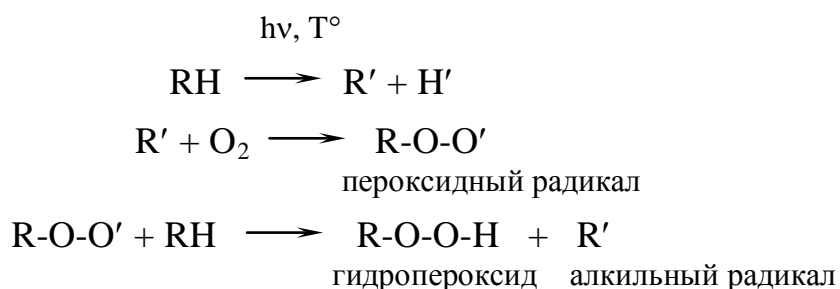
Окислению подвергаются многие лекарственные вещества: производные ароматических аминов и фенотиазина, алкалоиды и азотистые соединения с фенольными оксигруппами и аминогруппами, ряд витаминов, а также другие соединения с подвижным атомом водорода. В процессе окисления образуются неактивные, а иногда и ядовитые продукты. Скорость окислительных процес-

сов зависит от концентрации кислорода, температуры, рН среды, наличия катализаторов, агрегатного состояния, концентрации веществ в растворе, материала первичной упаковки и т.д.

Весьма важным фактором, влияющим на скорость окисления, как и на процессы гидролиза, является концентрация водородных ионов, которая может изменяться под влиянием различных марок ампульного стекла. Установлено, что нейтральность стекла, в основном, обуславливается содержанием борного ангидрида, процентное содержание которого в ампульном стекле марки НС-3 значительно меньше, чем в немецком, американском, чешском. А так как изменения рН раствора в ампулах стекла НС-3, УСП-1 наименьшие по сравнению с другими марками стекла НС-1, НС-2, АБ-1, то для получения стабильных растворов с легкоокисляющимися веществами целесообразно использовать ампулы 1 класса.

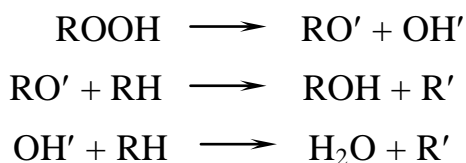
20.7.3. Теории окислительно-восстановительных процессов

Механизм окислительно-восстановительного процесса раскрыт в перекисной теории А.Н.Баха и И.О.Энглера и теории разветвленных цепей Н.Н.Семенова. Согласно теории цепных реакций, окисление развивается путем взаимодействия молекул исходного вещества со свободными радикалами, которые обращаются под влиянием иницилирующих факторов. Свободный радикал начинает цепь окислительных превращений. Он реагирует с кислородом, образуя пероксидный радикал, который с другими молекулами легкоокисляющихся веществ образует промежуточный продукт гидропероксид и новый свободный радикал:



Гидропероксид распадается с образованием свободных радикалов, которые продолжают процесс окисления новых молекул лекарственного вещества. Процесс принимает характер цепных реакций.

В ходе окисления может наблюдаться разветвление цепной реакции, в результате чего образуется сложная смесь продуктов окисления:



Исходя из вышесказанного, процесс окисления можно замедлить следующими способами:

- ввести вещества, быстро реагирующие с алкильными радикалами;
- ввести соединения, быстро реагирующие с пероксидными радикалами, что снизит скорость образования гидропероксидов и генерирование радикалов;
- ввести вещества, разрушающие гидропероксиды с образованием молекулярных продуктов, не образующих свободных радикалов.

Необходимо отметить, что в фармацевтической технологии ингибиторы, прерывающие цепную реакцию, не применяются, т.к. они эффективны только при полном отсутствии кислорода.

Механизм действия антиоксидантов. Важное значение имеют стабилизаторы, позволяющие предохранять лекарственные вещества от нежелательного воздействия кислорода, так называемые ***антиокислители или антиоксиданты (АО)***. По механизму защиты чувствительных лекарственных веществ различают три группы антиоксидантов:

1. *Собственно АО*, которые ингибируют окисление, реагируя со свободными радикалами, прерывая цепную реакцию. Они, в основном, используются для стабилизации масляных растворов.

2. *Восстановители*, которые обладают более высокой способностью к окислению, связывая кислород, тем самым предотвращают нежелательные процессы в растворах. К ним относятся соли сернистой кислоты, органические соединения серы (натрия сульфит, натрия метабисульфит, натрия бисульфит, унитиол, ронгалит, тиомочевина и др.); фенолы, нафтолы, ароматические амины; спирты и энолы (хлорбутанол, аскорбиновая кислота и т.д.), имеющие низкий редокс-потенциал.

3. *Отрицательные катализаторы или антикатализаторы* – вещества, образующие комплексные соединения с ионами тяжелых металлов, которые провоцируют окислительно-восстановительные процессы. Для стабилизации легкоокисляющихся веществ используют следующие комплексоны: ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота, трилон Б – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, тетрацин-кальций, кальций-динатриевая соль этилен-

диаминтетрауксусной кислоты, которые хорошо растворимы в воде, термоустойчивы. Подобным действием обладают гидрохинон, маннит, глицерин, 8-оксихинолин и др. Комплексоны являются косвенными антиоксидантами.

По *происхождению* ингибиторы окисления делятся на: природные и синтетические. Природные АО выделяют из различных частей растений. По *химическому строению* большинство применяемых на практике природных АО относится к производным полифенолов. По *растворимости* АО классифицируются на: растворимые в воде и растворимые в маслах.

Требования к АО, применяемым в производстве фармацевтических препаратов:

1. Безвредность в применяемых дозах, отсутствие раздражающего действия, аллергических реакций, как самих АО, так и продуктов их метаболизма и образующихся при воздействии с ними других ингредиентов состава.
2. Эффективность при низкой концентрации.
3. Хорошая растворимость в продуктах, подлежащих защите.

Характеристика группы восстановителей. Восстановители или прямые антиоксиданты подразделяются на несколько групп:

1. Вещества, препятствующие образованию активных радикалов из гидропероксидов. Механизм их действия:



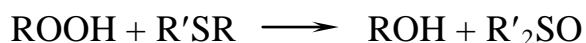
где InH – антиоксидант с подвижным атомом водорода;

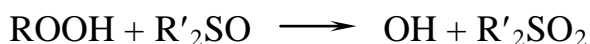
In' – малоактивный радикал антиоксиданта.

К наиболее эффективным средствам этой группы относятся фенол, аминофенолы, анальгин, парааминофенол, нафтолы, ароматические амины.

2. Вещества, разрушающие гидропероксиды. Они не останавливают цепной процесс окисления, но, снижая скорость разветвления цепей, замедляют окислительные реакции. Тормозящее действие таких восстановителей тем сильнее, чем выше скорость реакции этих веществ с гидропероксидами. Это соли сернистой кислоты, органические соединения серы (натрия сульфит – Na_2SO_3 , натрия метабисульфит – $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, натрия бисульфит – NaHSO_3 , унитиол, ронгалит, тиомочевина и др.).

Органические соединения, содержащие серу – сильные восстановители, благодаря быстрому окислению серы. Механизм их действия:





Негативной стороной этой группы является летучесть и разложение их при стерилизации, которые уменьшаются в среде инертных газов (азота).

3. Вещества, обрывающие цепь окисления по реакции с алкильными радикалами. К ним относят хиноны, нитросоединения, молекулярный йод. Учитывая, что кислород очень быстро реагирует с алкильными радикалами, эти ингибиторы малоэффективны. Они эффективны только при низком содержании кислорода.

Если молекула антиоксиданта содержит несколько функциональных групп, он может оказаться ингибитором смешанного типа, например, реагировать с ROOH и RO'₂. В то же время, одна и та же группа может реагировать с разными частями, например, фенолы способны взаимодействовать с перекисными и алкильными радикалами.

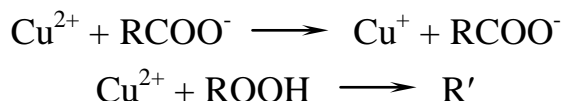
К восстанавливающим агентам также относятся спирты и энолы (хлорбутанол, аскорбиновая кислота и т.д.). Эти вещества имеют низкий редокс-потенциал (например, аскорбиновая кислота – 0,34), т.е. обладают большей интенсивностью окислительно-восстановительных процессов и поэтому окисляются быстрее, чем лекарственные вещества, связывая кислород в растворе и в воздушном пространстве над ним. Однако для стабилизации раствора аскорбиновой кислоты необходим антиоксидант с еще более низким редокс-потенциалом, например, натрия сульфит (0,19).

Многие работы последних лет подвергли сомнению этот механизм действия антиоксидантов. Современное представление действия ингибиторов окисления связывают и с их способностью реагировать со свободными радикалами или препятствовать разложению гидропероксидов на свободные радикалы.

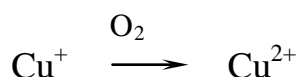
Характеристика отрицательных катализаторов. Антикатализаторы – вещества, способные образовывать прочные внутрикомплексные водорастворимые соединения с большим числом катионов, которые могут переходить в инъекционный раствор из стекла ампул, аппаратуры или могут присутствовать в лекарственном веществе в качестве примесей.

Как известно, большое влияние на процесс окисления лекарственных веществ оказывает присутствие следов тяжелых металлов, которые являются катализаторами процессов окисления. Ионы тяжелых металлов (Fe^{3+} ; Cu^{+2} ; Mn^{+2} и др.) участвуя в цепной окислительно-восстановительной реакции, способны от-

рывать электроны от присутствующих вместе с ними в растворах различных ионов, переводя последующие в радикалы:



Образовавшийся радикал может реагировать с кислородом, образуя пероксидный радикал, который далее будет участвовать в цепной реакции по приведенной ранее схеме. Частично восстановленный при этом ион металла может легко окислиться кислородом в первоначальную форму, после чего процесс повторяется:



Именно цепным характером реакции объясняется, что каталитическое воздействие ионов тяжелых металлов проявляется при наличии их в очень малых количествах. Для получения стабильных растворов необходимо избавиться от них. В настоящее время предложены методы очистки от тяжелых металлов путем фильтрации через слой активированного угля и натриевой формы окисленной целлюлозы, а также образованием неактивных комплексов при максимальном координационном числе металлов или в высшем его валентном состоянии.

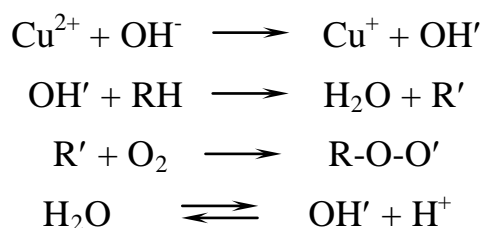
Для стабилизации легкоокисляющихся веществ используют следующие комплексоны: ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота, трилон Б – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, тетагин-кальций, кальцийдинатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, которые хорошо растворимы в воде, термоустойчивы. Механизм стабилизирующего действия связан с переводом катионов тяжелых металлов в комплексные, практически недиссоциируемые соединения, не активные по отношению к гидроперекиси. Подобным действием обладают гидрохинон, маннит, глицерин, 8-оксихинолин и др. Комплексоны являются косвенными антиоксидантами.

Стабилизация масляных растворов. Присутствие кислорода приводит к самопроизвольному окислению или аутоокислению многих лекарственных веществ, что особенно характерно для жирорастворимых соединений.

Для стабилизации масляных растворов добавляют жирорастворимые антиоксиданты: бутилокситолуол (БОТ), бутилоксианизол (БОА), α -токоферол, пропилгаллат, аскорбилпальмитат, кислоту нордигидрогваяретовую, кверцетин и их синтетические смеси. Эффективность антиоксидантов этой группы зави-

сит от исходной концентрации гидропероксидов и других продуктов окисления масла. Предложен надежный способ их удаления путем введения в масло вторичных и третичных аминов гидрохлоридов и гидробромидов с последующей термообработкой (предварительной стерилизацией), что приводит к почти полному разрушению гидропероксидов. Подобное действие оказывают и некоторые лекарственные вещества – аминазина гидрохлорид, димедрол в концентрациях $10^{-3} - 10^{-4}$ моль/л. Для стабилизации масляных растворов гормональных препаратов в последнее время используют растворы бензил-бензоата.

Другие способы химической защиты. Комплексная стабилизация. Скорость реакции окисления в значительной степени зависит от значения *pH* раствора, поскольку ионы гидроксила могут оказывать каталитическое действие. Это объясняется тем, что ион гидроксила под влиянием следов тяжелых металлов может превращаться в радикал, который участвует в цепной реакции окисления:



Поэтому для замедления процессов окисления во многие растворы легкоокисляющихся веществ для создания оптимального значения *pH* добавляют буферные смеси или раствор хлористоводородной кислоты.

Возможность окисления (самоокисления) лекарственных веществ понижается с *уменьшением концентрации кислорода* в растворителе и над раствором. Поэтому растворители, используемые для производства парентеральных растворов, должны быть освобождены от кислорода путем кипячения или насыщения углерода диоксидом или азотом.

Еще одним возможным методом стабилизации легкоокисляющихся веществ может быть *использование высокомолекулярных веществ* (полиглюкин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид с низкой молекулярной массой и др.). В среде этих веществ замедляется окисление, что возможно объяснить проникновение низкомолекулярного лекарственного вещества во внутрь молекулы ВМС и, следовательно, уменьшением их реакционной способности.

Окисление может быть уменьшено за счет устранения *действия света и температуры*. Скорость протекания деструктивных процессов в лекарствен-

ных препаратах увеличивается под влиянием ультрафиолетового излучения. Энергия излучения активирует молекулы или атомы вещества, что в свою очередь вызывает развитие химических реакций, которые могут протекать в газах, твердых веществах и растворах. При поглощении веществом светового излучения определенной волны может происходить ускоренное разложение лекарственных препаратов. Иногда приготовление некоторых лекарственных средств (например, раствора фенотиазина) целесообразно проводить в красном свете или при хранении использовать ампулы из светозащитного стекла.

Скорость разложения зависит также от *агрегатного состояния* вещества. Известно, что разложение веществ в сухом виде происходит значительно медленнее по сравнению со скоростью разложения веществ в растворах. Более концентрированные растворы окисляются медленнее, чем разбавленные.

Распространенным технологическим способом получения стабильных водных растворов для инъекций является перевод нерастворимого активного вещества в физиологически приемлемую растворимую соль или комплексное соединение.

Большое значение имеет *синергизм ингибиторов*, когда действие нескольких веществ превосходит сумму эффекта каждого. Синергизм может быть при совместном введении ингибитора, обрывающего цепь окисления, и ингибитора, разрушающего гидропероксиды. Возможна полифункциональность стабилизатора, который может тормозить окисление как за счет возникновения пероксидного радикала, так и путем разложения гидропероксида.

Введение антимикробных консервантов также способствует повышению стабильности многих парентеральных препаратов.

20.7.4. Использование консервантов в производстве препаратов парентерального назначения

Одной из причин снижения качества лекарственных препаратов является их микробная контаминация в процессе производства или применения, что может привести к снижению терапевтического эффекта препарата или развития у больного различного рода нежелательных осложнений. В связи с этим парентеральные лекарственные формы можно применять только при отсутствии в них микроорганизмов, т.е. стерильными. Введение консервантов в растворы проводится в тех случаях, когда сохранение стерильности, по тем или иным причинам, гарантировать нельзя.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Антимикробные вещества, используемые для консервации лекарств, должно обеспечивать безопасность больного и необходимое качество лекарственного препарата. Исходя из этого, к консервантам предъявляются следующие требования:

- широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;
- хорошая растворимость;
- совместимость с большинством лекарственных и вспомогательных веществ, упаковочными материалами;
- стабильность в широком интервале рН и температуры среды в течение срока годности лекарственного препарата;
- отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственного препарата;
- отсутствие способности к образованию устойчивой формы микроорганизмов.

Консерванты не должны снижать фармакологическую эффективность действующего вещества или оказывать токсическое, алергизирующее и раздражающее действие на организм человека.

До настоящего времени не найдено еще не одного химического соединения, которые полностью отвечало бы этим требованиям. Каждый из применяемых консервантов имеет определенные ограничения, поэтому их используют в тех случаях, когда предотвратить контаминацию лекарственных средств другими способами невозможно.

В настоящее время принято следующая классификация консервантов:

1. Неорганические соединения.
2. Металлоорганические соединения.
3. Органические соединения: спирты; фенолы; органические кислоты; соли четвертичных аммониевых соединений.

Механизмы воздействия консервантов на микроорганизмы очень различны и определяются их химическим строением. Основным результатом при этом является нарушение жизненных функций клетки, в частности, инаktivация белковой части клеточных ферментов. В зависимости от степени инаktivации наступает либо гибель клетки, либо замедление ее жизненных функций. Скорость и глубина превращений, протекающих при этом, зависит как от физических (температура, концентрация, фазовое состояние, рН среды и т. д.), так и химических факторов.

Немаловажное значение имеет способ фиксации консервантов биологическими средами или объектами, входящими в систему лекарственного средства, в частности, адсорбция на поверхности клетки, на молекулах органических веществ (например, крови), или на мелкодисперсных частицах суспензии. В двух первых случаях явления адсорбции полезно, поскольку представляет собой начальный этап к достижению антимикробного эффекта. В остальных случаях адсорбция приводит к снижению концентрации консерванта в лекарственном препарате, т. е. к ослаблению антимикробной активности.

Адсорбция консервантов элементами упаковки имеет место не только в процессе изготовления лекарств, но и при их хранении. Поэтому при определении эффективных для консервирования концентрации антимикробных веществ должны учитываться потери их активности во времени.

Среди факторов, ослабляющих антимикробное действие консервантов, следует отметить присутствие в лекарственном средстве неионогенных ПАВ, которые образуют комплексы со многими консервантами, снижают их свободную концентрацию и, соответственно, антимикробный эффект.

Для консервирования жидких лекарственных препаратов могут использоваться следующие вещества: бензалкония хлорид, хлорбутол, фенилэтиловый спирт, хлоргексидина диацетат или биглюконат, тиомерсал, сорбиновая кислота, борная кислота, ронгалит, нипагин, нипазол и другие.

Лекарственные средства для внутрисердечных, внутрисердечных, внутрисердечных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, **не должны содержать** консервантов.

Перспективным подходом к решению проблемы антимикробной защиты лекарственных препаратов является применение комбинации консервантов. Это позволит расширить спектр антимикробного действия, применять их в более низких концентрациях, предупреждать возможность появления мутантов микроорганизмов. Эффективным оказалось применение фенилэтилового спирта (0,4%), ЭТДА (0,05%) в сочетании с бензалкония хлоридом, хлоргексидина ацетатом, хлорбутолом; смеси бензалкония хлорида и хлоргексидина.

Чаще использование консервантов сочетают с методами стерилизации (газовой или стерильной фильтрацией) для приготовления в асептических условиях растворов, не подвергающихся тепловой стерилизации.

Таким образом, выбор консерванта определяется составом лекарственного средства, рН среды, режимом его применения. Только комплексный подход и строгое соблюдение требований GMP к производству стерильной продукции будет способствовать решению проблемы антимикробной защиты лекарственных препаратов.

Растворы целого ряда легкоокисляющихся веществ не могут приобрести необходимую стойкость при использовании какой-то одной формы стабилизации. В этом случае необходимо использовать сочетание стабилизирующих факторов *комбинированной защиты*.

Для получения стабильных *растворов глюкозы (5, 10, 25 и 40%)* парентерального назначения следует учитывать возможное присутствие в сырье тяжелых металлов, продуктов окисления и пирогенов. Для удаления недопустимых примесей раствор обрабатывают активированным осветляющим углем марки «А».

При выборе стабилизатора для растворов глюкозы необходимо учитывать полифункциональный характер этого вещества. Глюкоза неустойчива в щелочной среде, под влиянием кислорода образуются оксикислоты и оксиметилфурфурол. Но она неустойчива и в кислой среде – образуется Д-глюконовая кислота и ее лактоны, в результате их окисления образуется 5-оксиметилфурфурол, вызывая пожелтение раствора, что связано с дальнейшей карамелизацией. Поэтому растворы глюкозы стабилизируют реактивом Вейбеля, в состав которого входят следующие компоненты:

NaCl	– 5,2 г
Кислоты HCl разб.	– 4,4 мл
Воды для инъекций	до 1 л

Стабилизатора Вейбеля добавляют к растворам глюкозы в количестве 5% от объема независимо от ее концентрации.

Введение кислоты хлористоводородной к растворам глюкозы предотвращает процессы окисления глюкозы в щелочной среде. Следует отметить, что теоретические вопросы процесса стабилизации глюкозы сложны и еще не достаточно изучены. В настоящее время считают, что натрия хлорид не способствует циклизации глюкозы, а в сочетании с хлористоводородной кислотой создает буферную систему для глюкозы, нестабильной в кислой и нейтральной среде. Для ампулирования растворов глюкозы используют только ампулы, изготовленные из 1 класса стекла.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

К легкоокисляющимся веществам относится *аскорбиновая кислота*, имеющая ендиольную группу с подвижными атомами водорода. При воздействии кислорода она переходит в 2,3-дикетогулоновую кислоту, лишенную С-витаминной активности. В кислых растворах при pH 1,0-4,0 аскорбиновая кислота разлагается с образованием альдегида фурфурола, что обуславливает желтую окраску. Для стабилизации применяют комплексную защиту: воду для инъекций и раствор освобождают от кислорода, вводят антиоксидант (натрия метабисульфит в количестве 2,0 г на 1 л 5% раствора) и ампулируют его в токе инертного газа.

Для стабилизации **5, 10 и 20% растворов новокаина** недостаточно введения кислоты хлористоводородной до pH 3,8-4,5, поскольку в процессе стерилизации происходит интенсивное окисление. Поэтому используют антиоксиданты, а также их комбинации по прописи:

Новокаина	50,0 или 100,0
Натрия (калия) метабисульфита	3,0
Кислоты лимонной	0,2
Раствора 0,1М кислоты хлористоводородной	10 мл
Воды для инъекций	до 1 л

Приготовление 5% раствора новокаина для спинномозговой анестезии готовят асептически на цитратном буферном растворителе с добавлением в качестве стабилизатора 1,5% поливинола.

Для приготовления стабильного **10% раствора желатина для инъекций** учитывают его особенности. Желатин представляет собой высокомолекулярное соединение белковой природы, приготовление которого существенно отличается от других растворов.

Мелкие пластинки желатина заливают водой до набухания, плавят и нейтрализуют 1 моль/л раствором гидроокиси натрия. После охлаждения производят очистку раствора от пирогенов, механических и химических примесей добавлением 3% активированного угля и взбитых белков куриных яиц. Раствор нагревают до 105°C (для частичного разрушения примесей белкового характера и пирогенных веществ), выдерживают 15-20 мин., отстаивают и добавляют стабилизатор NaCl из расчета 0,5%. Натрия хлорид вводят с целью несколько понизить температуру плавления и застудневания желатина. Горячий раствор (~90 °C) фильтруют через пластинчатые фильтры и разливают в ампулы. Стери-

лизуют ампулы с раствором текучим паром при 100°C в течение 20 мин. а затем быстро доводят температуру до 120°C. Данная технология преследует цель – максимально удалить пирогенные вещества и белки с антигенными свойствами при этом сохранить способность к желатинированию (гелеобразованию). Перед введением раствор подогревается до 37°C.

Среди парентеральных препаратов применяются лекарственные формы, представляющие собой гетерогенные системы (эмульсии и суспензии), которые содержат две и более фаз. Стабильность таких систем связана с двумя типами устойчивости:

- *седиментационной*, характеризующей скорость оседания или всплывания дисперсной фазы;
- *агрегативной*, выражающейся в постоянстве размера частиц дисперсной фазы и характера распределения этих частиц в дисперсионной среде.

Седиментационная устойчивость выражает стабильность дисперсной фазы по отношению к силе тяжести и зависит от интенсивности теплового движения частиц, влияния на них гравитационного поля и вязкости дисперсионной среды. Седиментационно неустойчивые системы могут быть агрегативно устойчивыми, т.е. при оседании твердых частиц не происходит их укрупнение за счет слипания или, наоборот, агрегативно неустойчивыми, если частицы слипаются друг с другом, образуя крупные хлопья, что ускоряет седиментацию.

Если агрегативная устойчивость утрачивается, взвешенные частицы слипаются друг с другом, образуя крупные агрегаты, что ведет к коагуляции частиц твердой дисперсной фазы. В случае жидкой дисперсной фазы (эмульсии, пены) капельки или пузырьки ее сливаются и процесс называется коалесценцией. При коагуляции или коалесценции утрачивается седиментационная устойчивость системы, в результате происходит разделение фаз. Агрегативная устойчивость зависит от свойств поверхности или поверхностного слоя на границе дисперсной фазы и дисперсионной среды, иначе говоря, она зависит от поверхностной энергии или сил, которые имеют место в поверхностных слоях. На агрегативную устойчивость влияют электростатический барьер, который обусловлен силами отталкивания, и абсорбционно-сольватный барьер, окружающий частицу и препятствующий сближению с другими частицами.

Чтобы повысить стабильность гетерогенных дисперсных систем, применяют стабилизаторы, способные адсорбироваться на поверхности гидрофобных

частиц или увеличивать вязкость дисперсионной среды. По принципу действия различают *стабилизаторы-эмульгаторы и стабилизаторы-загустители*.

К стабилизаторам лекарственных форм гетерогенных дисперсных систем можно отнести производные метилцеллюлозы, пектины, альгинаты, бентонитовые глины, аэросил, твины, спены и ряд других веществ. Нередко с целью снижения количества этих веществ и повышения их активности используют различные сочетания стабилизаторов природного, синтетического и полусинтетического происхождения.

20.7.5. Физические методы стабилизации ПЛС

Физические методы стабилизации также направлены на максимальное устранение факторов, вызывающих или ускоряющих негативные процессы в парентеральных растворах. К технологическим приемам повышения стабильности растворов в ампулах можно отнести:

- изучение и максимальное устранение факторов, способствующих изменению лекарственных веществ;
- обоснованный подбор лекарственной формы, вспомогательных веществ, технологии, обеспечивающих стабильность препарата;
- использование веществ высокой степени чистоты или проведение дополнительной (специальной) очистки исходных веществ или растворителей;
- покрытие внутренней поверхности первичной тары химически стойкими пленками, лаками и т.д. или использование химически неактивных упаковочных материалов;
- использование оптимальных методов технологии и режимов термической обработки (стерилизации);
- изготовление лекарственных препаратов в виде стерильных обезвоженных порошков, из которых готовятся ПЛС перед применением (раздельное ампулирование);
- предварительное связывание или удаление кислорода из растворителей;
- технология с применением газовой защиты, суть которой заключается в том, что раствор или растворитель насыщают инертным газом и проводят все технологические операции в среде газа до герметичной укупорки тары;
- использование современного технологического оборудования.

Для удаления кислорода из воды можно использовать электролитические, химические и физические методы. Заслуживают внимание некоторые физиче-

ские методы: удаление кислорода кипячением; барботажем инертными газами; распылением воды в вакууме; дистилляция воды в среде углекислого газа или азота. В некоторых случаях возможно использование органических смол для связывания растворенного кислорода.

В условиях промышленного производства парентеральных растворов предварительное связывание кислорода в растворителе нерационально, т.к. на последующих технологических стадиях производства растворов в ампулах снова происходит его насыщение. Поэтому более целесообразно удалять его непосредственно перед заполнением ампул. Одним из способов удаления кислорода является метод, основанный на изменении растворимости газов в жидкостях при различных температурах (от 20°C до 100°C), а также использование водяного пара в качестве инертной среды.

Для удаления кислорода из растворов широко используют газовую защиту или принцип ампулирования растворов в среде инертных газов. В газовом пространстве и в растворе содержится достаточное количество кислорода, способствующее окислению растворов лекарственного вещества. Для получения стабильных растворов необходимо максимально заменить воздух на инертный газ в ампуле и удалить кислород из раствора, т.к. растворимость газа в жидкости изменяется в широких пределах в зависимости от газа, растворителя, давления и температуры. При этом раствор предварительно насыщается инертным газом, ампулы непосредственно перед заполнением и запайкой продуваются также инертным газом. В качестве инертной среды могут использоваться углекислый газ, азот, аргон.

Таким образом, устойчивость растворов легкоокисляющихся веществ зависит от многих факторов, а их стабилизация осуществляется путем использования различных технологических приемов и соблюдения ряда условий. Но одним из основных условий производства качественной стерильной продукции является создание и обеспечение системы гарантирования качества препаратов за счет выполнения, в первую очередь, принципов и правил *надлежащей производственной практики*, которая предъявляет требования не только к ведению технологического процесса, но и к системе подготовки лекарственных и вспомогательных веществ, воздушной среды, оборудования, персонала, технологической одежды и т.д., с целью свести к минимуму риск контаминации препаратов

микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами и таким образом повысить стабильность лекарственных средств для парентерального применения.

20.8. ФИЛЬТРАЦИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

Источники механических загрязнений парентеральных растворов.

Практически загрязнение парентеральных средств может происходить на всех стадиях производства. Загрязнения парентеральных препаратов делят на три типа: *химические (растворимые), микробные и механические*. Два последних типа загрязнений тесно связаны между собой: часто одинаковы их источники, их одновременно показывает большинство современных приборов, аналогичны и методы борьбы с ними.

Источники возможных загрязнений имеют широкий диапазон. Основными из них являются: воздух производственного помещения, исходное сырье и растворитель, технологическое оборудование, коммуникации, материалы первичной упаковки (ампулы, флаконы, пробки), фильтрующие перегородки, обслуживающий персонал.

Из этих источников в парентеральный раствор могут попасть частицы металла, стекла, резины, пластмасс, угля, волокна асбеста, целлюлозы и т.д. На всех твердых частицах могут быть адсорбированы микроорганизмы.

Степень тяжести неблагоприятных последствий попадания инородных частиц зависит от их размера, природы и количества. Механические включения, находящиеся в парентеральном растворе, могут привести к образованию тромбов, гранулем, аллергических реакций и других патологических явлений. Так, содержащийся в асбесте хризотил может быть причиной злокачественных новообразований. В больших объемах внутривенных вливаний могут содержаться механические включения в виде волокон целлюлозы и частиц пластмасс, которые являются причиной образования микротромбов в легких.

Из вышеуказанного очевидно, что введение в нормативные документы различных стран требований, ограничивающих количества невидимых невооруженным глазом механических частиц, является важным условием, обеспечивающим высокое качество раствора для парентерального применения.

Инструментальный контроль содержания механических примесей в парентеральных растворах стал возможен благодаря использованию оптико-электронных приборов. Для количественной оценки содержания механических

включений в жидкостях получил распространение метод фильтрации через мембранные фильтры, который применяется и в нашей стране. Основным недостатком данного метода является его трудоемкость и большая погрешность субъективного измерения. Этих недостатков лишен телевизионный метод, благодаря системе PMS фирмы «Millipore» для подсчета и измерения частиц, основанный также на процессе фильтрации.

Более совершенным устройством для определения содержания количества частиц в растворах являются приборы, основанные на кондуктометрическом и фотоэлектрическом методах регистрации частиц. В нашей стране на основе фотоэлектрического метода разработан счетчик частиц в жидкости типа ГЗ 1. Прибор позволяет измерять частицы диаметром 5-100 мкм.

Фармакопеи большинства стран мира определяют включения в инъекционных и внутривенных инфузионных растворах как посторонние подвижные нерастворимые частички, за исключением пузырьков газа, присутствующие в растворах, и подразделяет их на *видимые* и *невидимые* включения.

Для контроля *невидимых* частиц механических включений рекомендуют использование прибора, действие которого основывается на принципе светоблокирования с автоматическим измерением количества и размера частиц. Для выявления *видимых* частиц используют устройство визуальной оценки, состоящее из черного и белого матового экрана и источника света. Для установления природы частиц и их характеристик применяют метод микроскопии, который может указать на возможный источник загрязнения. Допускается также и другие валидированные методы определения механических частиц в растворах для парентерального применения, указанные в соответствующих нормативных документах.

Итак, нормативная документация предъявляет высокие требования к чистоте парентеральных растворов, что достигается, как правило, их фильтрованием.

В зависимости от размера удаляемых твердых частиц различают следующие виды фильтрования:

- ГРУБОЕ – для удаления твердых частиц размером свыше 50 мкм.
- ТОНКОЕ – для удаления твердых частиц и некоторых микроорганизмов размером от 50 до 5 мкм.
- МИКРОФИЛЬТРОВАНИЕ (стерилизующее фильтрование) – для удаления микроорганизмов и других частиц размером от 5-10 мкм до 0,02 мкм.

– УЛЬТРАФИЛЬТРОВАНИЕ – для удаления пирогенов и микрочастиц размером 0,1- 0,001 мкм.

– ГИПЕРФИЛЬТРАЦИЯ (обратный осмос) – для разделения веществ на молекулярном уровне с молекулярной массой менее 500 и размерами от 0,0001 до 0,001 мкм.

Важнейшей частью любого фильтра является фильтровальная перегородка, которая должна задерживать твердые частицы и легко отделяться от них, обладать достаточной механической прочностью, низким гидравлическим сопротивлением и химической стойкостью. Она не должна изменять физико-химические свойства фильтрата, обеспечивать возможность регенерации, быть доступной и относительно дешевой.

Требования, предъявляемые к фильтрам и фильтрующим материалам для инъекционных и инфузионных растворов, значительно выше уже перечисленных. Фильтрующие материалы должны задерживать очень мелкие частицы и микроорганизмы; иметь высокую механическую прочность, чтобы препятствовать выделению волокон и механических включений; противодействовать гидравлическим ударам и не изменять функциональные характеристики; не влиять на физико-химический состав и свойства фильтрата; не взаимодействовать с лекарственными, вспомогательными веществами и растворителями; максимально защищать раствор от контакта с воздухом; выдерживать параметры тепловой стерилизации.

Фильтровальные материалы перед употреблением должны быть обязательно промыты до полного удаления растворимых веществ, твердых частиц или волокон.

Большую роль в процессе фильтрации играют природа и структура осадка и фильтровальной перегородки. От этих факторов зависит их порозность, способность сохранять форму и размер пор в процессе фильтрования. Под действием перепада давлений осадки, особенно состоящие из очень мелких частиц, становятся сжимаемыми. Процесс еще больше осложняется при большой степени полидисперсности твердой фазы вследствие отложения мелких частиц в просветах между более крупными. Заметим, что несжимаемыми являются осадки монодисперсные и состоящие из не очень мелких частиц. Большинство реальных осадков обладает свойством сжимаемости, степень которой увеличивается с уменьшением размера частиц. Сжимаемой может оказаться и фильтровальная

перегородка. В связи с этим при выборе фильтра различают процессы фильтрования при наличии несжимаемых и сжимаемых осадков и перегородок.

В случае тонкодисперсных суспензий, а также легко деформирующихся твердых частиц закупорку пор фильтровальной перегородки и самого осадка часто можно предотвратить путем добавления вспомогательных веществ (в количестве 0,1-0,5, а иногда и до 2%) или определенного расположения слоя последних на перегородке. Эти вещества (диатомит, перлит, асбест, древесный уголь, силикагель, кизельгур, глина белая, порошок целлюлозы и др.) образуют как бы каркас, препятствующий закупориванию пор. Если добавляемые вещества обладают адсорбционными свойствами (например, силикагель, активированный уголь), то они часто способны задерживать твердые частицы размером до 0,01 мкм. Используемые вещества должны быть, разумеется, химически инертны по отношению к суспензии и нерастворимы в ее жидкой фазе, имея при этом узкий фракционный состав (частицы близких размеров).

Выбор фильтрующих перегородок также обуславливается физико-химическими свойствами фильтруемого раствора (растворяющая способность жидкой фазы, летучесть, вязкость, рН среды и др.), концентрацией и дисперсностью твердой фазы, требованиями к качеству фильтрата, масштабами производства и т.д.

В производстве растворов для инъекций и инфузий чаще используют грубое и тонкое фильтрование как основное или предварительное, которое предшествует микрофильтрации и ультрафильтрации.

Фильтрующие перегородки, используемые для данной цели, могут задерживать частицы, как на поверхности, так и в глубине фильтрующего материала. В зависимости от механизма задержания частиц различают фильтры глубинные и поверхностные или мембранные.

Глубинное фильтрование. При глубинном фильтровании частицы задерживаются на поверхности и, главным образом, в толще капиллярно-пористого фильтра. Улавливание частиц происходит за счет *механического торможения и удержания в месте пересечения волокон фильтрующей перегородки; в результате адсорбции на фильтрующем материале или на участке капилляра, имеющего изгиб или неправильную форму; за счет электрокинетического взаимодействия.* Эффективность фильтра зависит от диаметра, толщины волокна и плотности структуры фильтра. Этот способ фильтрации целесообразно применять для малоконцентрированных суспензий (с объемным

содержанием твердой фазы менее 1%, т.к. постепенно происходит закупоривание пор и возрастает сопротивление перегородки).

Глубинные фильтры производятся из волокнистого и зернистого материала, тканых, спрессованных, спеченных или другим образом соединенных, образующих пористую структуру.

Примерами волокнистых материалов натурального происхождения могут служить шерсть, шелк, хлопчатобумажные ткани, вата, джут, льняная ткань, асбест, целлюлозное волокно. Среди искусственных волокон можно выделить: ацетатное, акриловое, фторуглеродное, полипропиленовое, стекловолокно, металлическое и металлокерамическое волокно, нейлон, капрон, лавсан. В фармацевтической промышленности, кроме того, используют бытовые и технические ткани: мадаполам, бельтинг, фильтробельтинг, миткаль, фильтромиткаль, хлорин, ткань ФПП, целлюлозная ткань типа «Фильтрак».

Из зернистых материалов наиболее распространены диатомит, перлит, активированный уголь и др. Диатомит получают из кремнеземных панцирей водорослей – диатомей. Перлит – это стекловидная горная порода вулканического происхождения, используется, в основном, для изготовления патронных фильтров. Зернистые материалы нашли свое применение для фильтрования трудно фильтруемых жидкостей (биологические жидкости, раствор желатина для инъекций и т.д.).

Глубинные фильтры и префильтры, содержащие асбестовые и стеклянные волокна, не желательно применять для парентеральных растворов из-за возможности выделения вредных для организма или труднообнаруживаемых волокон. Большая поверхность адсорбции может привести к потерям действующих веществ на фильтре, а задержание в порах микроорганизмов – к их размножению и загрязненности фильтрата. Поэтому рекомендуется такие фильтры эксплуатировать не более 8 часов.

Глубинные фильтры по составу и структуре материала можно сравнить с объемным лабиринтным ситом, которое состоит из чрезвычайно мелких ячеек с тончайшими и бесконечно разветвленными канальцами. Они образуют полую структуру, равную примерно 70-85 % общего объема фильтра, что обеспечивает высокую способность к задерживанию микрочастиц. Фильтрующая перегородка состоит из нескольких слоев с переменной пористостью: средний размер пор уменьшается от периферии к внутренним слоям. Такая структура фильтрующего материала позволяет вести захват микрочастиц по всей глубине пере-

городки – крупные частицы задерживаются во внешних слоях, а мелкие – в более плотной глубинной области фильтра.

Глубинные фильтры эффективно удаляют большинство частиц и коллоидных загрязнений (98 – 99,9%), обеспечивая высокую скорость потока и стабильно высокий рабочий ресурс при длительных процессах. Преимуществом глубинных фильтров является их высокая грязеемкость при высокой скорости фильтрации и относительно низком давлении, защищая и продлевая срок службы мембранных фильтров, установленных за ними.

Мембранное фильтрование. Поверхностное фильтрование происходит с образованием осадка на поверхности перегородки. Осадок образует дополнительный фильтрующий слой и постепенно увеличивает общее гидравлическое сопротивление продвижению жидкости. Роль перегородки, в этом случае, состоит *в механическом задержании частиц*. К этой группе относятся мембранные (барьерные) фильтры. Различают изотропные или симметричные мембраны (имеющие поры одинакового размера на поверхности, в глубине и на обратной стороне) и анизотропные или асимметричные (как правило, имеют поры, увеличивающиеся в размерах от поверхности к обратной стороне мембраны).

При мембранном или ситовом фильтровании все частицы, имеющие размер больше, чем размер пор фильтра задерживаются на поверхности. Мембранные фильтрующие перегородки чаще изготавливают из полимерных материалов в виде полимерной пленки-матрицы, пронизанной сквозными порами по всей толщине материала. Они не должны содержать волокон и связанных частиц. Мембранные фильтры изготавливаются из целлюлозы, ацетата и нитрата целлюлозы, полиамида, поли(эфир)сульфона и политетрафторэтилена и др. Широкий выбор мембранных фильтров позволяет получать осветленные и стерильные жидкости и газы, от нейтральных водных растворов, неводных растворителей до агрессивных жидкостей (рН 1-14). Заводы-изготовители указывают жидкости, неподлежащие фильтрованию, и предельные значение рН, которые выдерживают данный материал.

Для ситового фильтрования используют мембраны сетчатого типа, называемые ядерными или капиллярно-пористыми. Такие мембраны производят из прочных полимерных материалов (поликарбонат, лавсан и др.), которые подвергают бомбардировке в ядерном реакторе. Толщина таких фильтрующих перегородок составляет 5-10 мкм. В настоящее время в фармацевтической про-

мышленности за рубежом используют мембраны сетчатого типа фирмы «Нуклепор», «Джелман» и др.

Ситовой эффект мембранных фильтров объясняет быстрое засорение их по сравнению с глубинными. Поэтому для фильтрации парентеральных растворов наиболее перспективным является сочетание обоих типов фильтрующих перегородок или системы фильтрации, когда фильтруемый раствор последовательно проходит через мембранные фильтры, имеющие прогрессивно уменьшающийся размер пор. Причем мембранные перегородки должны применяться в заключительной стадии очистки, главным образом, для освобождения от мелких частиц и микроорганизмов.

Глубинные и мембранные перегородки конструктивно оформляются в фильтрующие элементы фильтра в виде патронов, капсул, модулей, круглых или прямоугольных пластин (кассет).

20.8.1. Стерилизующая фильтрация

Для удаления из растворов и газов микроорганизмов, а также частиц размером от 5-10 мкм и меньше в промышленном производстве парентеральных растворов используют стерилизующую фильтрацию.

Под **стерилизующей фильтрацией** понимают освобождение растворов термолабильных веществ от микроорганизмов, их споровых форм и продуктов жизнедеятельности (пирогенов) с помощью глубинных и мембранных микрофильтровальных перегородок.

Благодаря механически прочной, однородной и стабильной структуре пор мембранные перегородки чаще всего используются в качестве стерилизующих фильтров. Микропористые мембраны применяются для очистки растворов, содержащих не более 0,1% твердых частиц. Толщина таких мембран – 50-120 мкм, диаметр пор – 0,002-1 мкм. Для удаления пирогенных веществ и микрочастиц размером 0,1 – 0,001 мкм используют ультрафильтрацию через микропористые перегородки.

Основное действие микропористых перегородок, применяемых в этих случаях состоит в адсорбции микроорганизмов на большой поверхности, образуемой стенками пор фильтра. Адсорбционная способность фильтров может зависеть от вида микроорганизмов, их концентрации в растворе и условий фильтрования. Стерилизующей фильтрации обязательно предшествует предварительная очистка раствора с помощью глубинных или мембранных фильтров с большим

диаметром пор. Предфильтры задерживают мелкие механические частицы и некоторые «крупные» микроорганизмы.

По конструкции фильтрующего элемента различают *дисковые и патронные фильтры* (рис. 20.19).

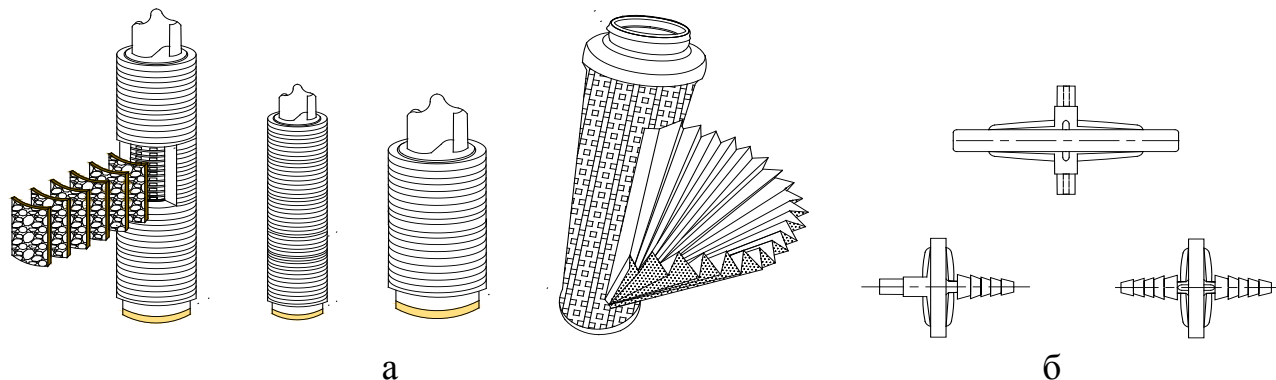


Рис.20.19. Конструкции микропористых фильтрующих перегородок:

а – патронные элементы навитой и гофрированной конструкции различного диаметра и длины; б – дисковые фильтры

Для увеличения площади фильтрования в патрон (картридж) укладывают один или два слоя гофрированной мембраны с дренажным слоем, которые обеспечивают эффективность фильтрации при высокой скорости и низком давлении. Корпус и концевые детали изготовлены, как правило, из полипропилена, который обеспечивает целостность патрона даже в жестких условиях эксплуатации и термической стерилизации.

Фильтрующие элементы устанавливают в фильтродержатель (рис. 20.20). Требования, предъявляемые к фильтродержателям, имеют важное значение, как для самого процесса фильтрации, так и для обслуживания всей системы. Оптимальная конструкция, стандартизованный материал корпуса и прочные уплотнения; надежность крепления фильтрующего элемента и герметическое соединение; оптимальная форма входа и выхода; сбалансированная пропускная способность корпуса и фильтра, надежность эксплуатации в области допустимого давления, возможность опорожнения и проведение теста на целостность – вот те критерии, по которым оценивается высокое качество фильтродержателей.

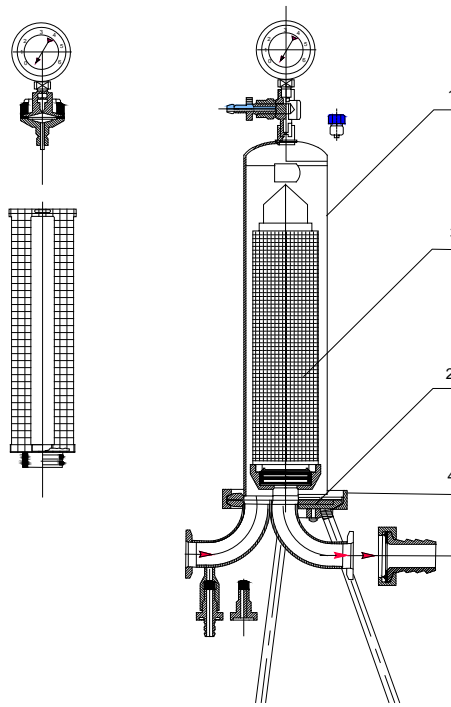


Рис. 20.20. Однопатронный фильтродержатель:

1- корпус; 2 – основание; 3 – патронный элемент; 4 – уплотнительные кольца

Многие фирмы используют фильтрующие системы с *кассетными фильтрами*, которые предназначены для проведения микро- и ультрафильтрации в тангенциальном потоке («кросс-флоу»). Такие системы применяются везде, где требуется высокая производительность, экономичность, качество и бережная обработка продукта: для депирогенизации воды и инфузионных растворов, в биотехнологических процессах для очистки сывороток и вакцин и др.

Системы комплектуются сменными мембранными фильтрами в виде кассет с площадью фильтрующей поверхности от 0,1 до 7 м². Кассеты выпускаются из разных материалов с различным размером пор и разделением по молекулярной массе. Заменяв кассеты в фильтродержателе можно преобразовать систему из микро- в ультрафильтрационную. В процессе эксплуатации кассеты очищаются и могут быть использованы повторно без потери целостности и качества фильтрования.

В последние годы широкое распространение находят *фильтрующие капсулы*, представляющие собой мини-патрон, герметично заваренный в полипропиленовый корпус. Капсула высотой от 89 до 865 мм с диаметром корпуса около 70 мм сразу готова к использованию и не требует установки в фильтродержатель. Она снабжена двумя воздушными клапанами для быстрого подвода, отвода воздуха из корпуса и его опорожнения, а минимальный «мертвый» объем существ-

венно сокращает потери продукта. Обладает высокой эффективностью удержания микрочастиц при высокой скорости фильтрации. Возможность промывки и последующей стерилизации допускает многократное использование фильтра до полной выработки ресурса всей фильтрационной поверхности.

Капсульные фильтры обладают рядом преимуществ по сравнению с фильтрующими пластинами и патронами: капсулы не содержат металлических частей, поэтому идеально подходят для растворов, чувствительных к металлу; не имеют уплотнительных колец, их химическая устойчивость определяется лишь свойствами корпуса и фильтрующего материала; фильтрующая поверхность гораздо больше поверхности фильтрующей пластины, при этом капсула может содержать различные фильтрующие элементы, обеспечивая фракционирование; она сразу готова к использованию, не требует затрат для приобретения фильтродержателя и дополнительных принадлежностей для ее подключения и предварительной подготовки; благодаря небольшому размеру и весу удобны при эксплуатации.

Достоинством фильтра капсульного типа является заключение в одном корпусе двух фильтрующих перегородок с различным диаметром пор и областью фильтрации от 11 до 0,1 мкм, что позволяет проводить предфильтрацию и стерилизующую фильтрацию с помощью одной конструкции капсулы. Такие виды фильтров выпускают компании и фирмы с мировой известностью: «Millipore» (США), «Sartorius» (Германия), «Nuclepore» и «Dominick Hunter» (Англия) и др.

Фильтрующие элементы, используемые для стерильной фильтрации, *различают по материалу, способу получения пористой перегородки и ее геометрической форме, структурным особенностям пористого мембранного слоя и т.д.*

По способу получения мембраны классифицируют на:

- ядерные (из макромономерных пленок)
- пленочные (из растворов и расплавов полимеров)
- порошковые
- волокнистые.

В зависимости от используемого материала мембранные фильтры классифицируются на следующие виды:

1. Мембранные фильтры из природных полимеров. Исходным сырьем для их получения являются эфиры целлюлозы. Мембраны этого типа, полученные в форме ленты большой длины, выпускаются в виде плоских дисков. К недостаткам относится их хрупкость, неустойчивость ко всем органическим растворителям (кроме спиртов), ограниченная термостойкость. Поэтому данные мембраны, вы-

пуск которых был организован ранее других, в настоящее время используются ограниченно. Для фильтрации растворов, приготовленных на органических растворителях, используют мембраны из регенерированной целлюлозы, характеризующиеся устойчивостью в органических средах.

2. Мембранные фильтры из синтетических полимеров. Популярность данных фильтров в настоящее время объясняется их достаточной механической прочностью, эластичностью, термоустойчивостью, стойкостью в различных жидких средах. Микрофильтры из синтетических полимеров получают фазоинверсным методом из раствора полимера или методом контролируемого вытягивания, заключающемся в равномерном растягивании во всех направлениях непористой полимерной пленки, например, полипропиленовой или фторопластовой. Мембраны из синтетических полимеров широко используются для производства патронных фильтровальных элементов с гофрированной фильтрующей перегородкой. Изготавливают различные модификации таких мембран, рассчитанных на широкий диапазон фильтруемых объектов.

Так, фирма «Millipore» выпускает мембраны из поливинилидендифторида как с гидрофобными, так и с гидрофильными свойствами, что позволяет использовать их для фильтрации воды, водных растворов и органических сред. Фирмой «Pall» выпускаются двухслойные мембраны из полиамида, обладающие таким уникальным свойством, как природный электрокинетический потенциал, величина которого зависит от pH среды. Положительный заряд мембран способствует удалению из фильтруемых жидкостей отрицательно заряженных частиц. Это важно для освобождения фильтруемых сред от микроорганизмов и некоторых продуктов их жизнедеятельности, а также микровключений органической природы, т.к. большая часть этих объектов характеризуется отрицательным зарядом. Для фильтрации органических растворителей используются также микрофильтры из политетрафторэтилена, характеризующиеся высокой гидрофобностью. Однако широкое их применение ограничивается сравнительно высокой стоимостью.

К этой группе относятся так называемые трековые или ядерные мембраны, получаемые облучением непористой пленки полимера тяжелыми металлами, ионами или осколками деления с последующим химическим травлением треков. Эти мембраны создавались Институтом экспериментальной и теоретической физики АН России и фирмой «Nuclepore» в США. Ядерные фильтры имеют равномерно распределенные на его поверхности цилиндрические поры. Для того что-

бы предотвратить возможность слияния двух соседних пор, фирма «Nuclepore» выпускает мембраны, поры которых расположены под углом 34° друг к другу.

Общеизвестно, что скорость течения вязкой жидкости через капилляр обратно пропорциональна его длине. Ядерные фильтры самые тонкие из всех и имеют небольшую длину капилляра.

Ядерные фильтры разрешены Министерством здравоохранения для использования при фильтрационной очистке крови, жидких лекарственных препаратов, растворов белков, вакцин.

3. Волокнистые мембранные фильтры. Получают спеканием полимерных волокон и могут лишь условно быть причислены к мембранным микрофильтрам, поскольку по своей структуре они приближаются к глубинным волокнистым фильтрам. Их небольшая толщина (~ 20 мкм), к сожалению, не обеспечивает требуемой эффективности фильтрации по показателю «стерильность».

К относительно новому типу микрофильтров принадлежат мембраны, изготавливаемые в виде полых волокон. Выпускаемые в этих мембранах фильтровальные элементы представляют собой пучки параллельно уложенных и смонтированных в торцевых фланцах пористых капилляров с размером от 0,1 до 0,45 мкм, что, примерно, в два раза превышает толщину обычных мембран. Но при этом фильтрующая поверхность патрона высотой 250 мм в 2-4 раза больше поверхности традиционных гофрированных фильтр-патронов. Полые волокна получают продавливанием расплава или раствора полимера через насадку определенной формы. Данный тип микрофильтров может быть весьма перспективным для стерилизующей фильтрации, однако он требует дополнительного исследования.

4. Наиболее распространенными являются так называемые **пленочные мембраны глубинного типа с глобулярно-ячеистыми или глобулярно-фибрилярными порами**. Их получают из раствора или расплава полимера с помощью одного из трех методов: сухого, мокрого или смешанного. При сухом формовании растворитель удаляют испарением, при мокром – используют осадитель, при смешанном – частичное испарение и осаждение полимера. Пористую структуру иногда получают переводом раствора полимера в отвержденное состояние через стадию образования геля. Удаляя низкомолекулярную фазу и сохраняя первоначальный объем, получают твердый продукт с высокой пористостью.

Наиболее распространенными материалами для изготовления мембран глубинного типа являются различные производные целлюлозы, полиамиды, поликарбонаты, политетрафторэтилен. Мембраны глубинного типа примерно в 10 раз толще сетчатых, поэтому количество адсорбированной ими жидкости будет больше. Однако преимуществом данных фильтров является более низкая скорость забивания и, следовательно, большая экономичность, чем у трековых мембран. Мембраны этого типа выпускаются практически всеми фирмами, занимающимися разработкой и производством мембранных фильтров. К широко используемым фильтрам данной группы относятся фильтры «Владипор», «Мифил», «Миллипор», «Сарториус» и др. Институтом физико-органической химии Белоруссии разработаны микрофильтрационные мембраны для стерилизующей фильтрации из капрона. НПП «Экспресс-Эко», ЗАО «Владисарт» и «Сартогосм» (Россия) производят фильтры данного типа для фильтрации растворов и газов.

5. В последние годы появилось большое количество **композитных керамических мембран**, получаемых методом порошковой металлургии. Керамические мембраны такого типа, как правило, представляют собой трубку с порами порядка 15 мкм, изготовленную из чистого оксида алюминия, с внутренней стороны, которой методом порошковой металлургии или зольно-гелевым способом наносится селективный слой оксида алюминия толщиной 1 мкм с порами от 10 до 0,1 мкм. Керамические мембраны устойчивы в органических и водных средах при различных значениях pH, температур, при перепаде давления и подвергаются регенерации. Однако получение стерильных фильтратов ограничено из-за малой толщины селективного слоя.

6. Металлические мембранные фильтры. К ним относятся мембраны из серебра, получаемые методом порошковой металлургии, выпускаются в форме дисков с размерами пор 5; 3,5; 0,8; 0,2 мкм. Преимуществом данных мембран является их бактериостатическое действие. Серебряные мембраны, к сожалению, являются дорогостоящими, поэтому они применяются лишь в исключительных случаях.

Общим недостатком всех мембранных фильтров является их быстрое загрязнение микроорганизмами и вследствие этого, снижение производительности процесса. Предложено несколько способов повышения эффективности фильтрования:

- флокуляция микрочастиц;
- применение ультразвука;

– использование предфильтров и фильтров с анизотропной структурой.

Флокуляция микрочастиц происходит благодаря присутствию электрических зарядов на поверхности частиц. Укрупненные флоккулы легко задерживаются на поверхности мембраны; кроме того, концентрационный слой, образованный из них способен задерживать частицы меньших размеров, чем сами флоккулы. Подобное взаимодействие происходит между противоположно заряженными частицами и материалом мембраны.

Применение ультразвука разрушает концентрационный слой на поверхности мембраны, при этом производительность мембран со временем снижается незначительно, что повышает эффективность процесса очистки.

Перспективным направлением борьбы с быстрым забиванием пор является использование предфильтра, фильтрующей системы с последовательно расположенными мембранами с постепенно уменьшающимися размерами пор, а также применение фильтров с анизотропной структурой.

Для предотвращения образования осадка на мембране и закупоривания пор может быть использован метод создания псевдооживленного слоя над поверхностью фильтра. Для этой цели предложено использовать полистирольные или стеклянные шарики с диаметром 0,3-0,7 мм, при этом проницаемость фильтрата возрастает в два раза.

Существенно повысить производительность процесса позволяет создание тангенциального потока у поверхности фильтра, например, за счет вращения фильтрующего элемента.

Для стерилизующей фильтрации жидких лекарственных препаратов более предпочтительно использовать фильтрование под давлением, чем вакуумное. Создание давления позволяет повысить производительность процесса, предотвращает подтеки внутри системы и направляет конечный стерильный продукт непосредственно в приемный сборник, предупреждая испарение растворителя.

В фармацевтическом производстве для получения препаратов на основе биотехнологии используются такие мембранные методы разделения, как: обратный осмос, ультрафильтрация и гиперфильтрация. Преимуществом перечисленных методов является значительная экономия энергии и легкое регулирование качества получаемого фильтрата.

Из новейших достижений следует отметить фильтры серии «Вайросолв» фирмы «Миллипор», которые представляют собой уникальные наноселективные мембраны, выполненные в виде модулей (для фильтрации в тангенциальном по-

токе) и капсул (для фильтрации в нормальном потоке). Они позволяют снижать концентрацию вирусов размером от 15 нм на 4-6 порядков, а более крупных ретровирусов – на 8 порядков.

В соответствие с требованиями GMP при использовании фильтрационных систем в технологических процессах необходима проверка мембранных фильтров, в ходе которой подтверждается надежность фильтровального оборудования и мембран. При использовании систем для стерилизующей фильтрации тестирование на целостность должно проводиться до и после процесса фильтрации. Тестирование основано на физических явлениях, связанных с процессом мембранной фильтрации, и подразделяется на: *тест на диффузию* и *тест на точку пузырька* (для гидрофильных фильтров); *тест на давление* (для гидрофильных и гидрофобных фильтров), *водно-интрузионный тест* (для гидрофобных фильтров), *комбинация тестов* (теста на диффузию и теста на точку пузырька).

В ходе *теста на диффузию* в фильтрационную систему со смоченным мембранным фильтром нагнетается сжатый воздух, который растворяется в жидкости, находящейся в порах мембраны, и выходит на ее обратной стороне. Под величиной диффузии понимается определенный объем воздуха, необходимый для выдавливания жидкости под давлением за единицу времени. Диффузия поврежденной мембраны превышает заданные параметры.

При проведении *теста на точку пузырька* в закрытой фильтрационной системе со смоченным мембранным фильтром поэтапно повышается давление до тех пор, пока на выходе системы не появится постоянный воздушный поток. Давление, при котором возможен проход воздуха через мембрану, называется точкой пузырька.

При *тесте на давление* проверяется герметичность системы в держателе по падению давления в измеряемый промежуток времени, при известных данных об объеме системы на выходе.

В процессе *водно-интрузионного теста* происходит выдавливание воды через сухой гидрофобный фильтр при определенном давлении. Если значение давления в течение теста остается постоянным, мембрана считается целостной.

Для упрощения проверки мембранных фильтров на целостность разработаны и применяются автоматические, валидируемые и калибруемые тестеры систем с мембранными фильтрами, которые обеспечивают объективный результат с выводом их на дисплей и в виде распечатанного протокола. Приборы для тестирования целостности фильтров производятся известными фирмами и ком-

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

паниями: «Sartochek» фирмы «Sartorius Stedim Biotech» (Германия), «Microcheck» фирмы «CUNO 3M» (Франция, США), модель IT 4 фирмы «Millipore» (США), тестер «Membra-Check it-01» компании «Donaldson Ultrafilter» и др.

Чистота парентерального раствора во время фильтрования может контролироваться с помощью специальных счетчиков частиц проточного или периодического типа. На отечественных предприятиях этот контроль, к сожалению, осуществляется чаще визуально. За рубежом выпускаются автоматические анализаторы качества растворов для парентерального применения.

После получения удовлетворительных результатов чистоты раствора по всем показателям он передается на стадию наполнения первичной упаковки.

20.9. НАПОЛНЕНИЕ И ГЕРМЕТИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ

Стадия состоит из следующих операций: наполнение первичных контейнеров раствором, запайка ампул или герметизация других сосудов и проверка ее качества.

20.9.1. Наполнение контейнеров раствором

Операция наполнения проводится в помещениях и зонах А/В или не ниже С классов чистоты с соблюдением всех правил асептики. Фактический объем наполнения контейнеров должен быть больше номинального, чтобы обеспечить нужную дозу (извлекаемый объем) при наполнении шприца. ГФУ устанавливает нормы наполнения сосудов (табл.20.9).

Таблица 20.9

Нормы наполнения ампул и флаконов

Номинальный объем, мл	Избыточный объем, мл	
	Для подвижных жидкостей	Для вязких жидкостей
0,5	0,1	0,12
1,0	0,1	0,15
2,0	0,15	0,25
5,0	0,30	0,50
10,0	0,50	0,70
20,0	0,60	0,90
30,0	0,80	1,20
50 и более	2 %	3 %

Оборудование для наполнения ампул

До недавнего времени в технологическом процессе ампулирования применяли два известных способа наполнения ампул: шприцевой и вакуумный.

Шприцевой способ наполнения ампул получил широкое распространение и осуществляется при помощи установок со специальными дозаторами (поршневыми, мембранными и др.). Метод имеет более сложное аппаратное оформление, чем вакуумный и более жесткие требования к размерам и форме капилляров ампул, но благодаря ряду преимуществ он является более предпочтительным для применения в технологии ампулирования. Особенно эти преимущества сказываются при проведении операций наполнения и запайки в одном автомате.

К существенным преимуществам шприцевого способа наполнения следует отнести возможность точного дозирования раствора (до 2%) и незначительный промежуток времени между наполнением и запайкой (5-10 с), также позволяет эффективно использовать заполнение свободного объема ампулы инертным газом, значительно удлиняющим срок годности препарата. При наполнении в ампулу вводится только необходимое количество раствора, при этом капилляр ампулы не смачивается раствором, остается чистым, благодаря чему улучшаются условия запайки ампул, особенно это важно для густых и вязких растворов.

При технологии ампулирования в токе инертных газов ампула, подлежащая наполнению, предварительно заполняется газом, вытесняя воздух, затем подается раствор с помощью поршневого дозатора, и вновь – струя инертного газа, после чего ампула тотчас поступает на позицию запайки (рис. 20.21). Раствор при наполнении практически не соприкасается с окружающей средой помещения, что приводит к повышению стабильности многих инъекционных растворов.

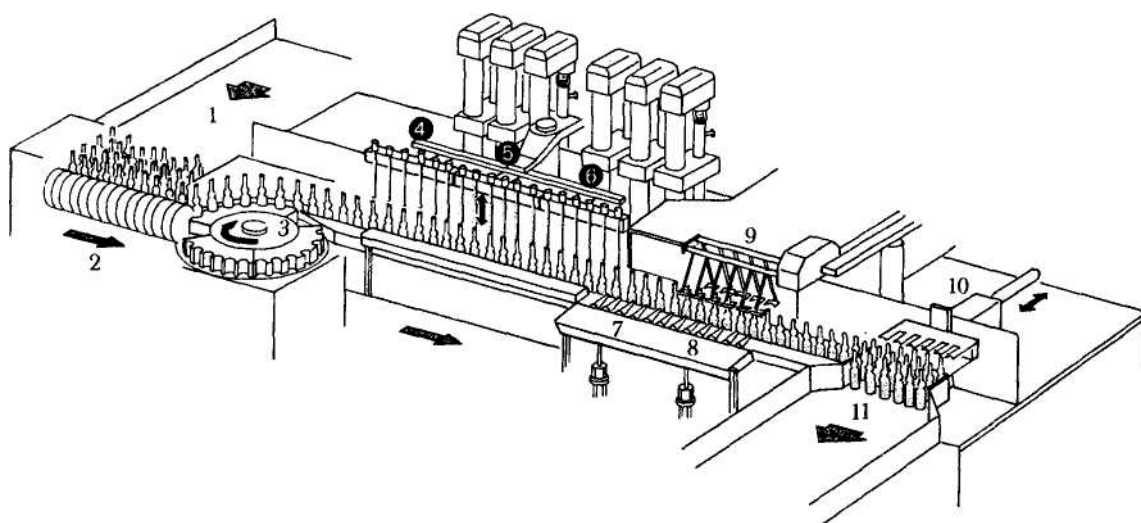


Рис. 20.21. Схема работы машины наполнения и запайки ампул линейной конструкции модели ALK 4060:

1 – загрузка ампул; 2 – разьединительный шнек; 3 – сегментированное передаточное колесо; 4 – предварительная обработка инертным газом; 5 – зона наполнения; 6 – дополнительная обработка инертным газом; 7 – зона предварительного нагрева капилляров; 8 – зона запайки; 9 – снимающие захваты; 10 – поперечная подача; 11 – накопитель (разгрузочный магазин).

Недостатком метода является невысокая производительность, которая составляет от 10 до 24 тыс. ампул в час.

В настоящее время создан ряд конструкций дозирующих элементов, работающих без движущих частей, что позволяет полностью предотвратить загрязнение раствора в процессе дозирования. Ряд зарубежных фирм применяют для этой цели перистальтические насосы, различные дозаторы мембранного типа. Ввод дозы в ампулу под давлением позволяет применить при наполнении дополнительную фильтрацию раствора непосредственно в момент наполнения, что дает возможность гарантировать чистоту, а при фильтрации с помощью ультрафильтра – и стерильность раствора в ампуле.

Вакуумный способ до 90-х годов прошлого столетия широко использовался в отечественной промышленности. Этот способ по сравнению со шприцевым, являясь групповым, обладает в 2 раза большей производительностью при невысокой точности дозирования $\pm 10-15\%$. С 2011 года вакуумный метод *не рекомендован* для производства парентеральной продукции.

Вакуумный способ наполнения заключается в том, что ампулы в кассетах помещают в герметичный аппарат, в емкость которого заливают раствор, подлежащий наполнению, и создают вакуум; при этом воздух из ампул отсасывается, и после сброса вакуума раствор заполняет ампулы.

Дозирование раствора в ампулы при вакуумном способе производили с помощью изменения глубины разрежения, т. е. фактически регулируется объем, подлежащий заполнению, при этом сама ампула является дозирующей емкостью. Ампулы с разными объемами заполняются при соответственно созданной глубине вакуума в аппарате.

Для точного наполнения ампул с помощью вакуума предварительно определяют глубину создаваемого разрежения. Обычно на заводах составляли таблицы необходимой степени разрежения в зависимости от атмосферного давления, размеров ампул и требуемого объема наполнения. В тех случаях, когда таких таблиц нет, ампулы наполняли при рабочем разрежении, дающем объем наполнения несколько больше и меньше требуемого, и методом интерполяции рассчитывают его искомую глубину. При рассчитанном значении проводили контрольное наполнение и измеряли объем раствора с помощью калибровочного шприца.

Невозможность точного дозирования раствора является основным недостатком вакуумного способа наполнения. К недостаткам, присущим этому способу, можно отнести также то, что ампулы при наполнении погружаются ка-

пиллярами в раствор, через него при создании вакуума проходят пузырьки отсасываемого воздуха, и в ампулы попадает только часть раствора, большая часть которого остается в аппарате и после цикла наполнения сливается из аппарата на перефильтрацию. Это приводит к дополнительному загрязнению и неэкономному расходу раствора. Кроме того, при наполнении загрязняются капилляры ампул, в результате чего при запайке образуется нежелательные «черные» головки от пригара раствора на конце капилляра. Недостатком вакуумного способа наполнения является также и то, что после наполнения до проведения операции запайки ампул проходит значительный, по сравнению со шприцевым методом наполнения, интервал времени (более 3 минут), отрицательно сказывающийся на чистоте раствора и создающий дополнительные условия для загрязнения раствора в ампулах механическими частицами и микрофлорой из окружающей среды.

Для освобождения капилляра от остатков раствора или для насыщения пространства ампулы инертным раствором должны применяться дополнительные специальные устройства.

К преимуществам вакуумного способа наполнения ампул, кроме высокой производительности, можно отнести нетребовательность этого процесса к размерам и форме капилляров наполняемых ампул. За рубежом вакуумный способ наполнения ампул применяется только для недорогих препаратов и питьевых растворов.

Полуавтомат типа АП-4М2 для наполнения ампул вакуумным методом (рис.20.22) состоит из корпуса с укрепленной в нем емкостью аппарата, внутри которой имеется ложное дно, удерживаемое на патрубке для подачи раствора. Патрубок снабжён насадкой с боковыми щелями непосредственно над верхней плоскостью ложного днища. Емкость аппарата имеет нижний спуск с клапаном и на боковой стенке – упоры для установки на них кассеты с ампулами. Сверху аппарат закрыт крышкой, имеющей автоматический пневмопривод для ее открывания и закрытия. Нижний спуск выведен в приемную емкость. Для замера вакуума автомат оснащен контактными вакуумманометрами. К емкости аппарата подсоединены трубопроводы питания раствором с вакуумной магистралью цеха. Процесс работы автоматизирован.

Принцип работы аппарата следующий: в емкость устанавливают кассету с ампулами, закрывают крышку и в аппарате создают вакуум, при этом клапаном на нижнем спуске герметизируют аппарат. Подают раствор. Под воздейст-

вием вакуума раствор струями поступает из щелей насадки и, омывая верхнюю поверхность ложного дна, стекает под ложное дно, смывая туда механические частицы. Затем в аппарате создают требуемое разрежение, соответствующее дозе раствора, заполняемого в ампулу, и гасят вакуум. Оставшийся в аппарате раствор сливается в приемную емкость и идет на перефильтрацию. Производительность полуавтомата – 60 кассет в час. Длительность цикла наполнения 50 с. После наполнения ампул вакуумным способом в капиллярах ампул остается раствор, что мешает качественной запайке и загрязняет инъекционный раствор продуктами сгорания.

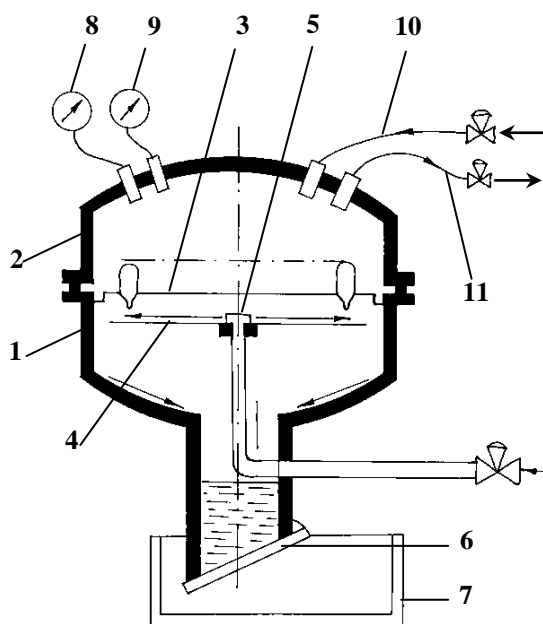


Рис.20.22. Схема аппарата для вакуумного наполнения ампул
(модель АП-4М2):

1 – корпус; 2 – крышка; 3 – кассета с ампулами; 4 – ложное дно; 5 – патрубок подачи раствора; 6 – клапан нижнего спуска; 7 – емкость для слива раствора из аппарата; 8 – контактный вакуумманометр (наполнение аппарата); 9 – контактный вакуумманометр (дозирование раствора при наполнении ампул); 10 – трубопровод подачи раствора; 11 – вакуумпровод

Раствор из капилляров ампул можно удалить различными способами:

- отсасыванием раствора под вакуумом;
- продавливанием раствора стерильным воздухом или инертным газом (в полуавтомате АП-5М2);
- обработкой струей пара или водой апиrogenной.

На некоторых предприятиях Украины для наполнения ампул растворами применяли **пароконденсационный способ**, разработанный сотрудниками

ГНЦЛС (г Харьков) на основе пароконденсационного способа мойки ампул (рис.20.23).

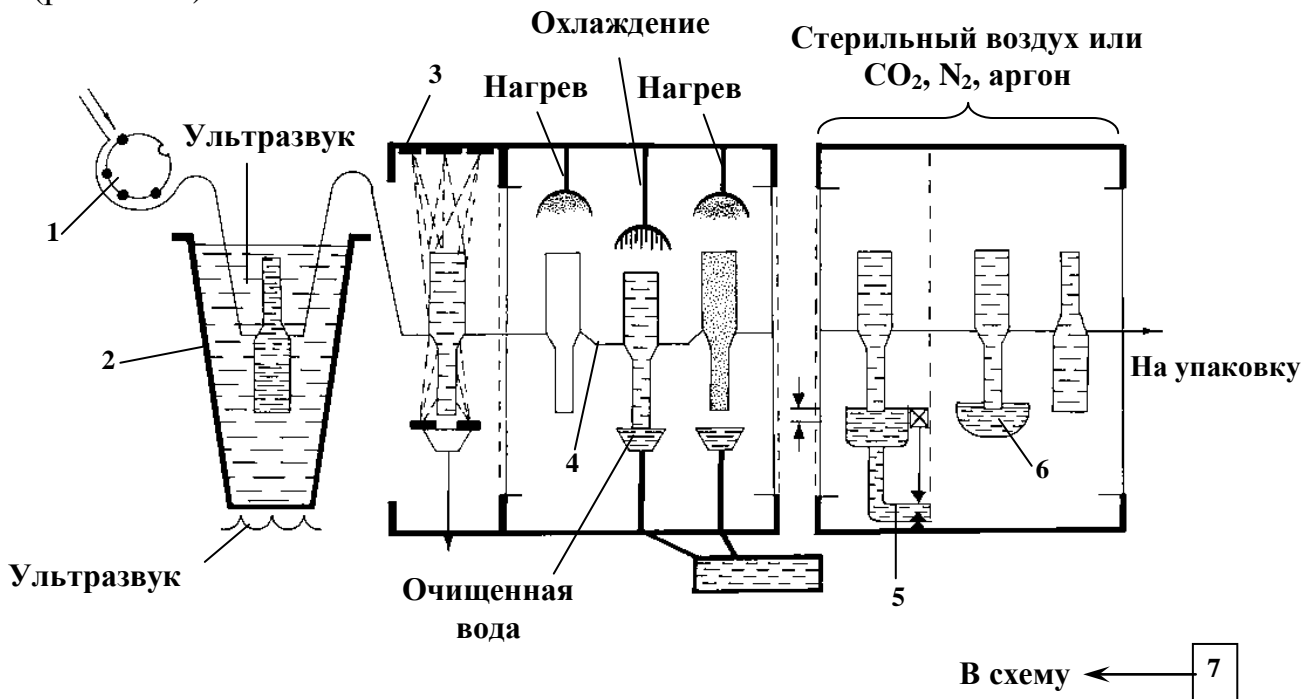


Рис.20.23. Принципиальная схема ампулирования инъекционных растворов на основе пароконденсационного способа. Объяснение в тексте.

Ампулы после вскрытия (1) полностью погружали капиллярами вверх в емкость (2) с водой, снабженную ультразвуковыми излучателями. При воздействии ультразвука ампулы быстро заполняются водой и тут же дополнительно озвучиваются. После этого ампулы переводят в положение «капиллярами вниз» и направляют в камеру, где промывают сначала наружную поверхность душированием (3), а затем внутреннюю пароконденсационным способом. Во время выхода воды из ампул последние подвергают вибрации (4) с целью максимального удаления из них механических частиц. Ампулы после промывки поступают в камеру для дозированного их заполнения раствором пароконденсационным способом (5) и запайки (6). Промывная вода непрерывно фильтруется (7) и возвращается в схему.

Ампулы перед запайкой несколько охлаждают для того, чтобы раствор удалился из капилляров, после чего их концы опускают в емкость с жидкой пластмассой (6) и тут же вынимают; капли пластмассы, удерживаемые на концах капилляров, затвердевают и герметически закупоривают ампулы с раствором.

Отдельные элементы пароконденсационного способа нашли применение при создании автоматизированных линий ампулирования типа АП-30, установ-

ки для термической мойки ампул, непрерывно действующей линии для мойки, сушки и стерилизации флаконов в производстве глазных капель.

После наполнения контейнеров контролируют фактический (извлекаемый) объем раствора. В сосудах вместимостью до 50 мл объем проверяют калиброванным шприцем, в сосудах вместимостью 50 мл и более – калиброванным цилиндром при температуре раствора $(20 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Объем раствора, набранного из ампулы шприцем, после вытеснения из него воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр не должен быть меньше номинального объема.

20.9.2. Оборудование для герметизации сосудов

Операция герметизации сосудов является наиболее ответственной в технологическом процессе, поскольку некачественная укупорка флаконов или длительная во времени запайка ампул приведет к браку продукции и весь труд, затраченный на предыдущих операциях, будет сведен на нет.

На сегодняшний день известно два основных способа запайки ампул с использованием газовых горелок:

- *оттяжкой капилляров*, когда у капилляра ампулы отпаивают с оттяжкой часть капилляра и в процессе отпайки запаивают ампулу.
- *оплавлением кончиков капилляров*, когда у непрерывно вращающейся ампулы нагревают кончик капилляра, и стекло, размягчаясь, само наплавляет отверстие капилляра.

Для равномерного разогрева капилляра ампулу вращают при запайке. Выбор способа запайки определяется диаметром капилляра. При вакуумном наполнении, когда капилляр ампулы тонкий и хрупкий, наиболее приемлемой технологией был способ запайки оплавлением. При использовании шприцевой технологии наполнения, когда применяют ампулы с широким капилляром или раструбом, используют способ оттяжки части капилляра ампулы.

Способ запайки ампул оплавлением имеет недостатки. В результате оплавления конца капилляра запайка ампул сопровождается наплывом стекла. При значительном наплыве из-за возникающих в стекле напряжений, вызываемых различием скорости остывания стекла, в месте запайки могут образоваться трещины, которые приводят к разгерметизации ампулы. При тонком капилляре запайка сопровождается образованием крючка на конце капилляра, что считается браком. При капилляре большого диаметра оплавление не происходит в

полной мере, так как остается капиллярное отверстие в месте запайке. Способ требует, чтобы ампулы были строго одной длины. При разбросе длины ампул больше ± 1 мм качество запайки резко ухудшается, и брак по запайке может быть значителен. При запайке ампул, наполненных концентрированным раствором, образующим пригар – «черные головки», капилляры ампул перед запайкой иногда подвергают промывке. Капилляры промывают с помощью распылительной форсунки, направляющей распыленную воду для инъекций в отверстие капилляров запаиваемых ампул.

Благодаря применению шприцевой технологии мойки и наполнения, запайку выполняют способом оттяжки части капилляра ампул. При этом способе вначале разогревают капилляр непрерывно вращающейся ампулы, а затем отпайваемую часть капилляра захватывают специальными устройствами и, оттягивая, отпайвают и отбрасывают в отходы (рис. 20.24). В это же время несколько отводят пламя горелки в сторону для пережога стеклянной нити, образующейся в месте отпайки и для оплавления запаянной части. Процесс запайки ведется, как правило, по жесткому временному циклу. В этом случае особое значение приобретает вводимая в пламя масса стекла, на которую настраивается горелка запаечного узла. Если в пламя горелки будет введена ампула с массой капилляра, больше, чем масса, на которую настроена горелка, то за отведенный на циклограмме промежуток времени стекло не успеет достаточно разогреться, и захваты при оттяжке соскользнут с капилляра, т.е. такая ампула не запаяется. Если в зону горелки будет введена ампула с массой капилляра, меньше требуемой, ампула разогреется за промежуток времени меньше заданного циклограммой и перегреется, отпайваемая часть отклонится от оси ампулы, захваты не захватят капилляр, и запайка не будет выполнена качественно. Для качественной запайки, ампулы специально рассортировывают по диаметру капилляра на группы, и настройку операции запайки выполняют в зависимости от используемой в производстве группы ампул. В хорошо организованном производстве брак при использовании этого способа не превышает 1%.

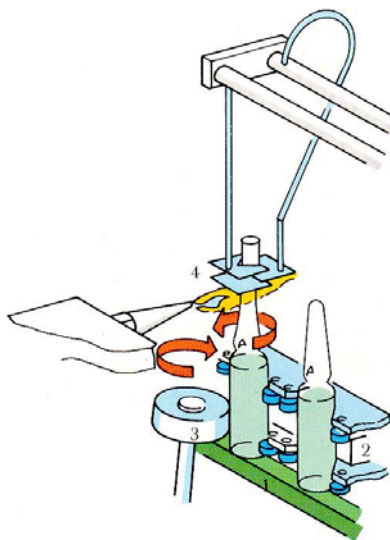


Рис. 20.24. Схема работы запаечного узла ампул методом оттяжки капилляров:

1 – ампулонаправляющая планка; 2 – центрирующая рейка; 3 – прижимной ролик; 4 – призматические снимающие захваты

Запайка с оттяжкой обеспечивает красивый внешний вид ампулы и высокое качество благодаря одинаковой толщине стенки запаянной части и стенки капилляра ампулы. Последние годы разрабатываются другие способы запайки, обеспечивающие высокое качество и производительность.

Исследователи ищут способ, который был бы нечувствителен к изменениям массы стекла и к геометрическим размерам и форме ампул. Предложены новые схемы процесса запайки, например, проводить операцию запайки с замером температуры стекла в зоне запайки. При достижении пластичности стекла и заданной температуры срабатывают электромуфта и привод щипцов оттяжки, одновременно соленоид отводит горелку. Предлагается специальная головка, в которой под воздействием вращательного момента, передаваемого холодным капилляром на головку, оттяжка капилляра не происходит; по мере нагрева и по достижении пластичности стекла капилляр перестает передавать достаточный вращательный момент и под воздействием гибкого элемента внутри головки, имеющего постоянный и противонаправленный крутящий момент, последняя повернется и даст команду на оттяжку капилляра.

Разработана конструкция для запайки способом оттяжки, автоматически производящая отрыв капилляра при достижении требуемой пластичности стекла в месте его разогрева. Эта конструкция состоит из свободно насаженных на ось щипцов с роликами. Применение роликов благодаря их малой массе значи-

тельно уменьшает опасность скручивания капилляра в месте запайки в момент размягчения стекла. Система подвижных, поворотных копиров и рычагов обеспечивает автоматический подвод щипцов, захват отпаиваемой части капилляра, его выброс после запайки, отвод и подвод горелки. К щипцам приложен постоянный момент в виде грузика для оттяжки. Противомомент, удерживающий щипцы, достигается за счет разворота осей роликов относительно оси вращающегося капилляра ампулы. По мере размягчения стекла противодействующий момент уменьшается, и щипцы, оттягивая капилляр, отводят горелку. Такая конструкция успешно применяется для запайки пробирок с кетгутом и хирургическим шелком.

Однако применение всех вышеописанных средств при запайке ампул с малым диаметром и тонкими стенками капилляра не дают ожидаемого эффекта, так как последний при механическом воздействии на него средства оттяжки либо скручивается, образуя наплыв стекла в месте запайки, либо разрушаются.

Был разработан способ запайки (рис.20.25) с оттяжкой капилляра под воздействием струй сжатого воздуха (2). Способ лишен указанных недостатков, так как при запайке отсутствует механический контакт с капилляром.

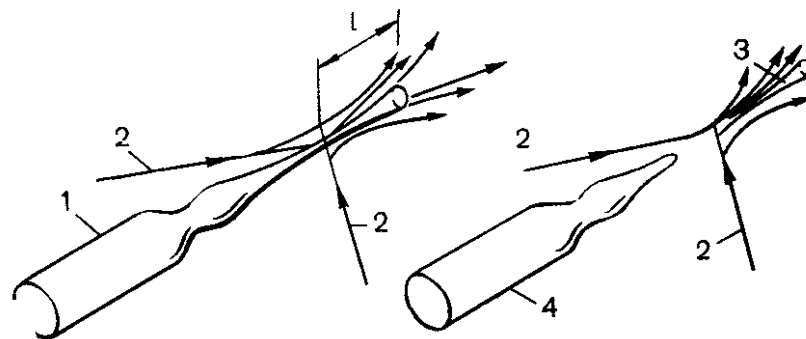


Рис. 20.25. Схема воздействия струй сжатого воздуха на капилляр ампулы при запайке:

1 – запаиваемая ампула; 2 – направление струй сжатого воздуха; 3 – отпаиваемая часть капилляра ампулы; 4 – запаянная ампула

Кроме того, появляется ряд новых преимуществ, заключающихся в возможности пневмотранспортировки отходов, увеличении производительности за счет возможности создания закрытой зоны нагрева для капилляра ампулы, упрощения конструкции запаечного узла без движущихся частей и ряд других. Запайка методом оттяжки с помощью струй сжатого воздуха позволяет качественно запаивать капилляры ампул как большого, так и малого диаметра, имеет

по своей природе саморегулирующийся процесс нагрева и оттяжки части капилляра ампулы.

Аппарат для запайки ампул типа АП-6М. На автомате системы Резе-пина ампулы запаивают способом оплавления свободного конца капилляра. Из питателя ампулы поступают в ячейки верхней ветви проходящего под ним непрерывного транспортера. При необходимости в это время капилляры обрызгиваются очищенной водой из распылительной форсунки. Затем ампулы проходят участок подогрева и сушки капилляра и переводятся на нижнюю ветвь, которая перемещает ампулы над запаечной газовой горелкой. При движении в ячейках от трения по неподвижной опоре ампулы приходят во вращение, а конец капилляра, находящийся в пламени горелки, оплавляется. Сбор запаянных ампул производится в кассету, находящуюся слева от машины. По мере заполнения ампулами кассеты постепенно опускаются вниз, освобождая место для установки пустой кассеты, чем достигается непрерывная работа машины. Машина запаивает ампулы вместимостью 1 – 20 мл с производительностью – 7700-19000 ампул в час.

Для укупорки ампул с огне- и взрывоопасными растворами используется запайка нагревом с помощью электрического сопротивления. Капилляр ампулы вводят снизу в электрический нихромовый нагреватель, стекло размягчается, а капилляр оттягивается и оплавляется.

Перспективным методом герметизации стеклянных ампул в современных автоматических линиях ампулирования является *лазерная запайка*.

В тех случаях, когда нельзя запаивать термическим способом, ампулы *укупориваются пластмассой*, например, поливинилбутиролом.

Для герметизации контейнеров из полимерных материалов (ампулы, шприц-ампулы и т.д.) используется термический способ.

Контроль герметизации (укупорки или запайки) проходят 100% сосудов, для определения герметичности которых широко используют 3 метода.

Суть первого метода состоит в том, что кассеты с ампулами (флаконами и т.п.) помещают в вакуум-камеру капиллярами вниз. В камере создают разрежение, при этом из негерметичных сосудов раствор выливается. Такие контейнеры отбраковываются. За рубежом метод известен под названием краш-теста.

Герметичность ампул можно проверить также с помощью окрашенного раствора метиленового синего (0,0005%). Если инъекционный раствор подвергают тепловой стерилизации, то горячие ампулы помещают в емкость с окра-

шенным раствором. При резком остывании в ампулах создается разрежение и окрашенная жидкость проникает во внутрь негерметичных ампул, которые отбраковываются. Если же парентеральный раствор не подвергают тепловому воздействию, то в аппарате с сосудах, погруженными в окрашенный раствор, создают давление 100 ± 20 кПа, затем его снимают. Ампулы, флаконы и др. с подкрашенным раствором отбраковывают.

Для определения герметичности ампул с масляными растворами используют воду или водный раствор мыла. При попадании такого раствора внутрь ампулы происходит изменение прозрачности и цвета масляного раствора за счет образования эмульсии и продуктов реакции омыления.

Третий метод основан на визуальном наблюдении за свечением газовой среды внутри ампулы под действием высокочастотного электрического поля 20-50 мГц. В зависимости от величины остаточного давления внутри ампулы наблюдается разный цвет свечения. Определение проводят при 20°C и диапазоне измерений от 10 до 100 кПа. На этом принципе основана работа высоковольтного детектора герметичности ампул фирмы «Rommelag ag» (Швейцария).

Современным достижением новейших прогрессивных технологий на этапе контроля ампул на герметичность является разработка фирмой «Bausch+Strobel» (Германия) нового автомата, комплектуемого в поточную линию ампулирования.

Автомат (модели HDB III) имеет горизонтальный конвейер, выполненный из непроводящего электрический ток материала (тефлон). Над конвейером расположен генератор высокого напряжения, имеющий 4-е разрядных электрода в виде заостренных стержней, расположенных над краем конвейера. С тыльной стороны конвейера имеется контактная площадка в виде пластины с регулируемым положением, предназначенная для отвода тока. Ампула, проходя в ячейке конвейера между разрядными электродами и отводящей пластиной, вызывает прохождение разряда определенной силы тока по своей поверхности. Если ампула имеет капиллярные трещины, проколы, микроскопические отверстия на шейке ампулы или чересчур тонкие стенки происходит пробой разряда через ампулу, а не по ее поверхности. Это вызывает возрастание тока разряда в десятки раз, в связи с тем, что электропроводность раствора намного больше, чем воздуха или ампульного стекла. Автоматика, зарегистрировав резкий скачек тока, автоматически отбраковывает ампулу. Контроль качества работы

осуществляется с помощью комплекта эталонных ампул для теста. Использование данного автомата позволяет полностью автоматизировать операцию проверки на герметичность, сократить время данной операции за счет реализации потокового принципа проверки.

20.9.3. Комплексные автоматические линии в производстве ПЛС

Общеизвестно, что использование поточных автоматических линий позволяет практически полностью исключить контакт персонала с изготавливаемой продукцией, снизить риск микробной контаминации и получать более качественный продукт. Особенно в производстве парентеральных препаратов наиболее целесообразно использовать автоматические линии, которые совмещают в одном комплексе оборудования несколько технологических стадий, определяющих качество получаемого продукта.

Для производства парентеральных растворов применяются, как правило, зарубежные линии, которые более производительны и экономичны, используют современные методы подготовки ампул для наполнения, обеспечивают локальные зоны с высоким классом чистоты и минимальный риск микробной и других видов контаминации. Они полностью отвечают требованиям мировым стандартам надлежащей производственной практики.

Автоматические линии ампулирования

Комплексная линия ампулирования представляет собой полностью замкнутый контур, который можно очищать и стерилизовать, начиная от резервуара с продуктом и заканчивая герметизацией ампул, без демонтажа отдельных частей. В линию встроены системы стерильной фильтрации воздуха, стерильной фильтрации раствора непосредственно перед наполнением, рециркуляции воды, а все подготовительные и производственные процессы имеют высокий уровень автоматизации. Общий вид автоматической линии ампулирования представлен на рис. 20.26.

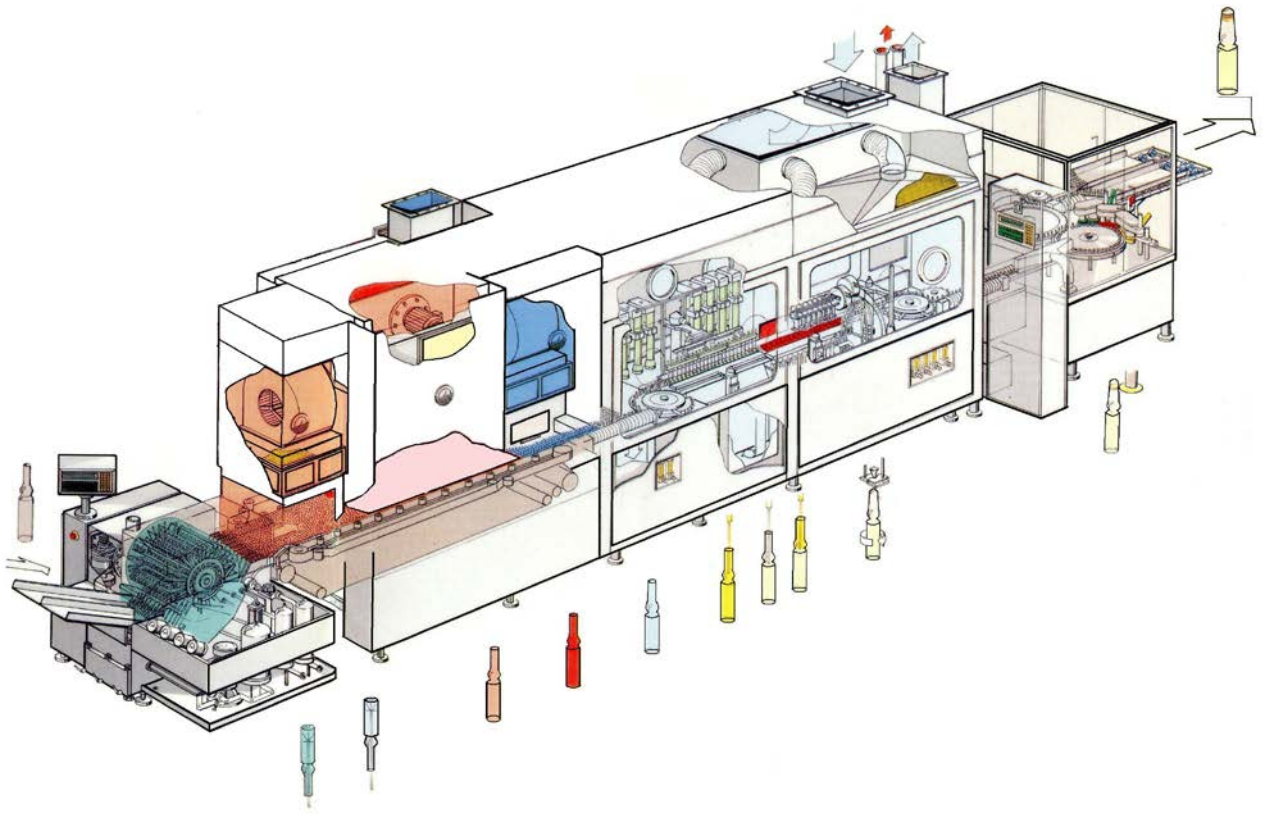


Рис. 20.26. Общий вид автоматической линии ампулирования растворов для инъекций с применением изолирующих технологий

Такие автоматизированные линии, как правило, состоят из следующих функциональных узлов:

1. Машина моечная для внешней и внутренней мойки ампул. Работа машины состоит из циклов душирования ампул, обработки ультразвуком, шприцевой мойки и обдува ампул воздухом. В состав моечной машины входят: насос рециркуляционной воды; фильтр для фильтрации рециркуляционной воды, воздушный фильтр; контрольно-измерительные приборы и пульт управления.

Основными отличиями автомата для шприцевой мойки от отечественных полуавтоматов являются: полная автоматизация ведения процесса внутренней и наружной мойки ампул; применение ультразвука; система аварийной защиты (аварийные клапаны, канал разгрузки давления, звуковая сигнализация). Особое внимание обращено на отделение в машине механических узлов (редукторный двигатель, рычаги) от частей, соприкасающихся с жидкостями (насос рециркуляции воды очищенной, фильтры воды, воздушные фильтры, клапаны и т.п.), для полного соответствия с нормами GMP.

Питание машины происходит через ленточный конвейер из нержавеющей стали, на который непосредственно из коробок или металлических кассет загружаются ампулы. Прерывательное движение цепей определяет передвижение шаг за шагом ампул через разные зоны-станции: ванна с ультразвуковым воздействием, станция наружной мойки, станция внутренней мойки и станция вдувания воздуха и т.п.) к накопителю, где ампулы передаются на сушку или стерилизацию.

Вся вода для мойки проходит систему фильтрации с возможностью задержки частиц с размером от 1,0 до 0,22 мкм. Воздушные фильтры с рейтингом 0,2 мкм находятся в трубопроводах для подачи фильтрованного сжатого воздуха и инертного газа.

2. Сушильно-стерилизационный туннель. Сушка и депирогенизация ампул осуществляется в стерилизационном туннеле с ламинарным потоком воздуха. Туннель разделен на три зоны: сушки, стерилизации и охлаждения. Устройство сушильно-стерилизационного туннеля приведено на рис. 20.27.

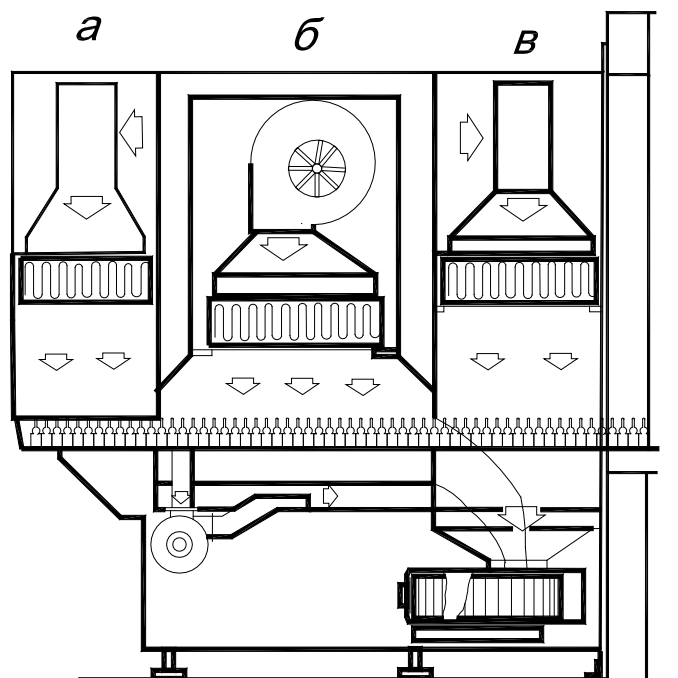


Рис. 20.27. Схема сушильно-стерилизационного туннеля с загрузочной зоной (а); зоной сушки или стерилизации (б); зоной охлаждения (в)

Он снабжен регуляторами давления, постоянно показывающими работу вентиляторов; термометрами сопротивления, показывающими температуру сушки (180-220°C) или стерилизации (220-280°C), температуру воздуха на выходе (20-23°C); дифференциальным датчиком давления, определяющим ско-

рость воздуха в зоне стерилизации; автоматическим регулятором определения скорости движения ленты для определения времени пребывания ампул в зоне стерилизации; устройством, регистрирующим изменение температуры и скорости воздуха, скорости движения ленты. В комплект входят воздушный фильтр, контрольно-измерительные приборы, пульт управления.

Операции мойки и сушки или стерилизации ампул осуществляется параллельно. Управление работой моечной машины и стерилизационного туннеля автоматическое, осуществляется с пульта управления.

Высушенные ампулы поступают в накопитель, который является связующим звеном между стерилизационным туннелем и машиной для наполнения и запайки, обеспечивая подачу высушенных ампул в вертикальном направлении с помощью ворошителя в направляющие машины для шприцевого наполнения.

3. Машина для шприцевого наполнения и герметизации ампул. Машина имеет внутреннюю локальную зону класса А с окружающей средой класса В/С в соответствии с требованиями GMP. Это обеспечивается постоянным потоком воздуха за счет использования ламинарного модуля с вертикальным ламинарным потоком воздуха, создающего зону повышенного давления, как в зоне выполняемых операций, так и на транспортных устройствах. Ламинарный модуль состоит из предфильтра, фильтра тонкой очистки со степенью очистки воздуха 99,995% и скоростью потока 0,40 м/с.

Из стерилизационного туннеля ампулы при помощи подающего транспортера поступают на питающую станцию наполнения и укупорки ампул. Метод наполнения – шприцевой, запайка – с помощью газовых горелок оттяжкой капилляров (стеблей) ампул. Производительность машины зависит от количества дозирующих шприцев (от 6 до 10), которые обеспечивают высокую точность дозирования ($\pm 0,01$ для доз > 1 мл). Все дозирующие шприцы движутся синхронно. Раствор непосредственно перед наполнением подвергается дополнительной стерилизующей фильтрации с эффективностью 99,99%, что обеспечивает высокую степень защиты от микробной контаминации. При необходимости ампулы могут быть насыщены инертным газом. В машину встроены системы стерильной фильтрации воздуха или инертного газа, контрольно-измерительные приборы, пульт управления.

Запайка ампул происходит в 2 этапа: предварительный прогрев стеблей, а затем запайка ампул с использованием природного газа и кислорода. При про-

греве и запайке ампулам сообщается вращательное движение для равномерного прогрева и оттяжки капилляров ампул.

Машина снабжена автоматическим регулятором скорости движения ленты с возможностью блокировки движения. Когда скорость ленты транспортера уменьшается, что соответствует увеличению массы ампул на соединительном транспортере, с помощью потенциометра подается сигнал к микроустройству обработки, которое после этого уменьшает скорость ленты стерилизационного туннеля и затем моечной машины. Выходной накопитель является заключающим звеном автоматической линии, который служит для съема запаянных ампул с раствором из узла запайки ампул или для передачи их на автоматы для определения объема наполнения, герметичности ампул или контроля на механические включения (рис. 20.28).

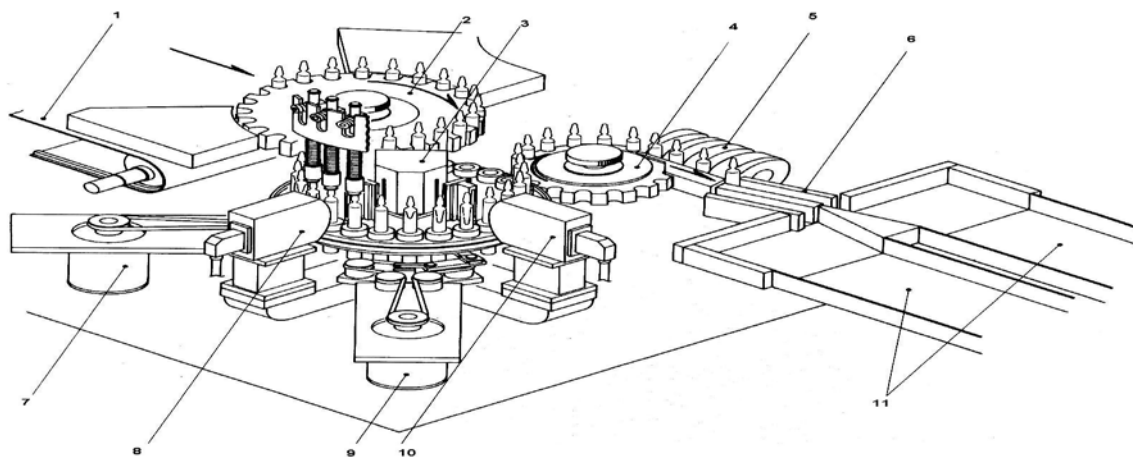


Рис. 20.28. Схема работы машины для автоматического контроля объема наполнения ампул (флаконов) и механических включений оптическим методом:

1 и 2 – подающий механизм; 3 – устройство с фотоэлементами; 4 и 5 – разгрузочный механизм; 6 – сортировочный маятник; 7 и 9 – электродвигатель; 8, 10 – световой проектор; 11 – приемный накопитель

В настоящее время широкое распространение имеют автоматические линии ампулирования фирм «STRUNK», «MACOFAR», «ROTA», «ROBERT BOSCH GmbH», «BAUSCH+STROBEL», «MARCHESINI GROUP S.p.A» производства Германии, «LAGERDE» (Франция), «ZANASI, IMA», «Marzocchi Milano» (Италия), «LUXUN INTERNATIONAL GROUP» (Китай) и др.

Преимуществами комплексных автоматических линий являются:

1. Совмещение наружной и внутренней (шприцевая и ультразвуковая) мойки, наличие системы рециркуляции воды (что значительно экономит потребление очищенной воды).

2. Для сушки, стерилизации и депирогенизации ампул используют туннель с ламинарным потоком горячего и охлаждающего стерильного воздуха.

3. Наполнение ампул осуществляется шприцевым методом с помощью поршневых дозаторов и высокой точностью дозирования. Промежуток времени между операциями наполнения и запайки составляет 5-10 секунд.

4. Наполнение ампул происходит в локальной зоне класса чистоты А, что гарантирует минимальный риск контаминации раствора.

5. Предусмотрена возможность ампулирования в токе инертных газов.

6. Производительность линий составляет от 15 до 24 тыс. ампул/ час.

7. Возможность комплектации машинами для автоматизированного определения механических включений, объема наполнения, герметичности ампул, нанесения кодировочных колец, этикетировочной машиной и т.д.

Для наполнения и герметизации карпул и шприцов в мировой практике используют линии, подобные автоматической линии «Inova VFVM 3000» фирмы «Inova Pharma Systems GmbH» (Германия) производительностью до 7200 шт/ч., а также фирм «Martin Sontag GmbH», «Bosch GmbH» (Германия).

Автоматические линии наполнения и герметизации флаконов

Автоматические линии для производства ПЛС в стеклянных флаконах или бутылках, как правило, состоят из тех же основных функциональных узлов, что и линии ампулирования. Описание оборудования, применяемого для подготовки флаконов и бутылок приведено в разделе «Подготовка флаконов и укупорочных средств».

Отличительной особенностью линий для производства парентеральных препаратов во флаконах или бутылках является автоматические машины дозирования роторной или линейной конструкции с блоком укупорки резиновыми пробками (рис. 20.29). Для дозирования растворов, суспензий или стерильных порошков во флаконы объемом до 10 мл используются автоматы микродозирования известных фирм «ROTA», «ROBERT BOSCH GmbH», «BAUSCH+STROBEL» производства Германии, «EISAI» (Япония) и др.

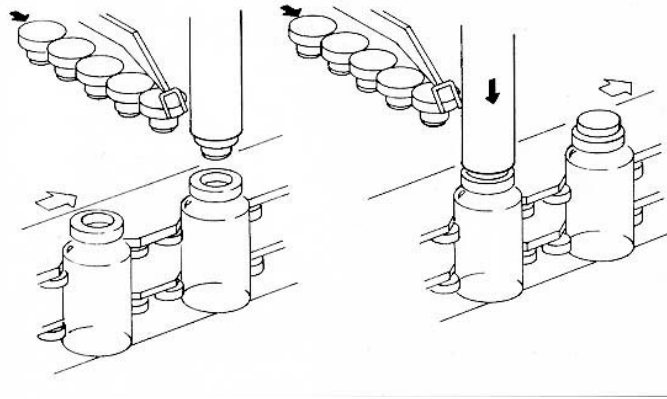


Рис. 20.29. Схема узла подвода, надевания и вдавливания пробок

Машины для наполнения и укупорки бутылок от 50 до 500 мл выпускаются в составе производственных линий, в основном, зарубежными производителями, такими как модели ALK, MLF фирмы «BOSCH» (Германия), модели AFV фирмы «BAUSCH+STROBEL» (Германия), модели ЛНУ-М фирмы «ВИПС-Мед» (Россия), серии BSY и B XKZ фирмы «Truking Science & Technology Co., Ltd», а также фирм «ZANASI», «IMA» (Италия), «ROTA», «JBA GmbH», «Groninger» (Германия), «LAGERDE» (Франция) и др.

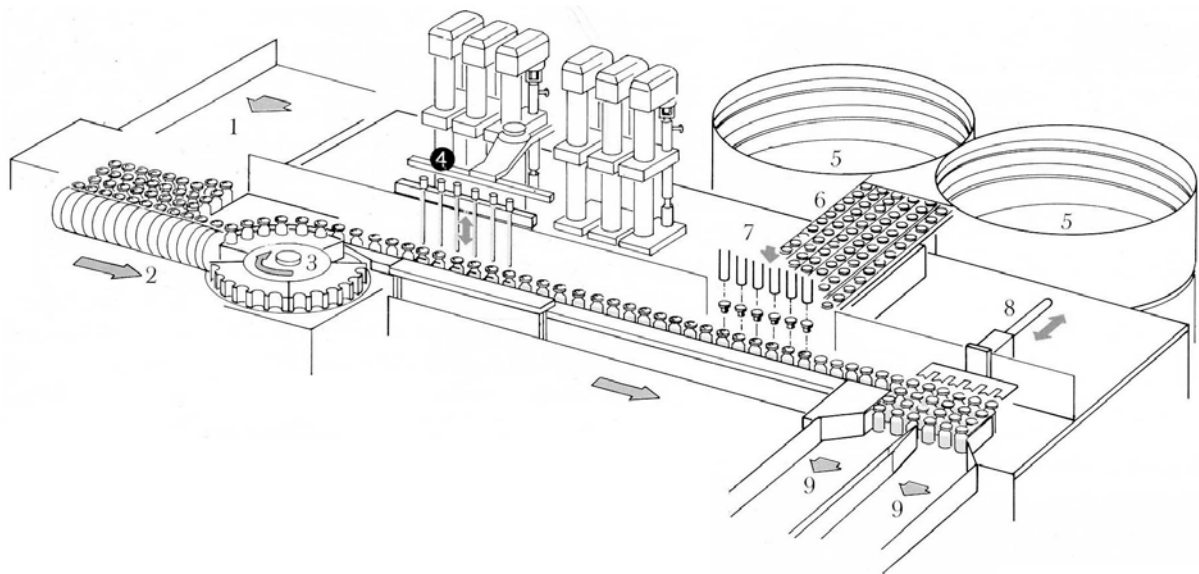


Рис. 20.30. Схема работы машины ALK для наполнения и укупорки флаконов:
1 – загрузочный конвейер; 2 – подающий шнек; 3 – передаточное колесо; 4 – узел наполнения; 5 и 6 – подающий механизм пробок и колпачков; 7 – узел надевания или вдавливания пробок и закатки колпачков; 8 – формирующий механизм; 9 – разгрузочный накопитель

Следующим функциональным узлом автоматических линий является автомат для фиксации металлических колпачков, где осуществляется закатка алюминиевого колпачка на горловине флакона или бутылки. Если препарат не

подвергается финишной стерилизации, то линия может комплектоваться автоматами для контроля механических включений (например, модели ATM18D и ATM18S фирмы «BREVETTI», «LIBRA», (Италия), API 1000 фирмы «BAUSCH+STROBEL» (Германия), маркировочными и упаковочными машинами.

Указанным автоматическим линиям присущи те же преимущества, что и линиям ампулирования. Использование их позволяет повысить качество подготовки флаконов и бутылок, проводить дополнительную стерильную фильтрацию раствора перед наполнением, обеспечить высокую точность дозирования инфузионного раствора, исключить микробную контаминацию (за счет использования ламинара и локальной зоны А класса чистоты), что позволит получать высококачественную конкурентноспособную продукцию.

Оборудование для наполнения и герметизации полимерных контейнеров

Гибкие (мягкие) контейнеры представляют собой полимерные пакеты вместимостью от 100 до 1000 мл, термосваренные по периметру. Данная упаковка имеет ряд преимуществ перед традиционно используемой стеклянной тарой. Полимерные контейнеры являются экологически чистыми, материал (поливинилхлорид, полипропилен) упаковки является инертным для многих составов растворов. Масса одного контейнера (вместимостью 500 мл) – всего 26 г, т.е. он примерно в 10 раз легче стеклянной бутылки. Другими преимуществами упаковки из полимерного материала являются удобство транспортировки и складирования, возможность использования в чрезвычайных ситуациях. Вторичная вакуумная упаковка полимерных контейнеров обеспечивает стерильность поверхности внутреннего контейнера до начала его использования. Наличие внутреннего контейнера полностью исключает возможность контакта раствора с окружающей средой во время инфузии.

Одним из важнейших преимуществ инфузионных растворов, выпускаемых в полимерных контейнерах, является гарантия аутентичности лекарственного средства. Автоматически нанесенная во время производства маркировка, которую нельзя смыть, содержит информацию о препарате, данные о контроле и производителе. Препараты в такой упаковке практически невозможно фальсифицировать в силу специфики технологического процесса производства.

На предприятия гибкие контейнеры поступают стерильными в специальных упаковках и не требуют проведения подготовительных операций, что удешевляет себестоимость полученной продукции.

Технологический процесс по наполнению и укупорке полимерной упаковки для инфузионных растворов осуществляется на автоматах, которые выпускаются в составе производственных линий (например, модель Atlantic фирмы «LEGRAND» (Франция) производительностью 500 доз в час). Данный автомат предназначен для наполнения раствором, укупорки пробками из макролона и алюминиевыми колпачками полимерных контейнеров с предварительно нанесенной маркировкой. После наполнения и герметизации гибкие пакеты в случае необходимости могут подвергаться газовой или тепловой стерилизации при температуре 120⁰С, давлении 0,2 МПа в течение 30 мин. В стерилизационной установке осуществляют контроль герметичности контейнеров. Если финишная стерилизация исключена, то автомат может комплектоваться автоматическим устройством для контроля на механические включения, капле-струйным маркиратором (для нанесения номера серии и срока годности) и упаковочными автоматами для нанесения вторичной герметичной упаковки – многослойной пленки полиэтилен-полиамидной, гарантирующей стерильность внутреннего контейнера.

В настоящее время производителями гибких пакетов и препаратов в полимерных контейнерах являются фирмы «LEGRAND», «LAGERDE» (Франция), «Medical Grade System MGS» (Италия), «Kobusch – Sengewald», «PLUMAT» (Германия), «Luxun International Group» (Китай) и др.

Российское фармацевтическое предприятие ЗАО «РЕСТЕР» (г. Ижевск) специализируется на выпуске инфузионных растворов в полимерных упаковках. На данном предприятии функционирует мощный контейнерный цех, который полностью обеспечивает потребность в первичной полимерной упаковке свое предприятие и работает по контракту с другими фармацевтическими предприятиями по поставкам полипропиленовых контейнеров по доступным ценам. Контейнеры изготавливаются из полипропиленовой пленки «Propyflex» методом сварки токами высокой частоты в производственных помещениях класса чистоты С. На поверхность контейнеров методом тиснения наносится маркировка в соответствии с нормативной документацией и товарный знак предприятия-заказчика.

К полимерным упаковкам парентеральных средств относят *шприц-ампулу*, представляющую собой тубик вместимостью 1-2 мл с инъекционной иглой, защищенной колпачком.

В производстве парентеральных растворов в мягких пакетах, пластиковых бутылках и шприц-ампулах используют принцип *«bottle pack»* или технологию *«выдувание – наполнение – герметизация»*. Это рациональный способ упаковки растворов парентерального назначения, при котором в течение одного непрерывного технологического цикла происходит формирование первичных упаковок из стерильного (или нестерильного) термопластического гранулята, автоматическое наполнение стерильным раствором, герметизация и нанесение необходимой маркировки, делений, кодовых обозначений на емкости методом горячего теснения.

Технология *выдувания-наполнения-герметизация (Form-Fill-Seal)* имеет ряд значительных преимуществ по сравнению с традиционными методами асептического наполнения предварительно изготовленных и стерилизованных ампул и флаконов. Прежде всего, это исключение целого цикла вспомогательных работ и оборудования по подготовке сосудов и укупорочных средств к наполнению (мойка, сушка, стерилизация и т.д.). Этот метод гарантирует полную стерильность контейнеров, поскольку перед формированием упаковки гранулы полимерного материала, находящиеся в экструдере в течение нескольких минут под давлением 19,6-24,5 кПа и при температуре 160-230°C, полностью стерилизуются. Такой принцип упаковки ПЛС практически исключает необходимость проведения окончательной стерилизации продукции в первичной упаковке. Защиту упаковок от возможных подделок гарантирует нанесение маркировки на емкости методом горячего (рельефного) теснения. Количество работающего и обслуживающего персонала такого автоматического комплекса оборудования значительно меньше, а освободившиеся производственные площади можно задействовать для производства другой продукции.

Описанные операции осуществляются в условиях одного автоматического комплекса оборудования, где локально можно создать асептические условия (локальная зона чистоты класса А). Стерильность раствора обеспечивается последовательным стерильным фильтрованием через глубинные и мембранные фильтры с диаметром пор 0,45; 0,30 и 0,2 мкм. Это позволяет создать условия такой технологической чистоты, которая обеспечивает надежную защиту, как

самой упаковки, так и лекарственного препарата от микробного обсеменения и отвечает современным требованиям надлежащей производственной практики.

Оборудование для технологии выдувание-наполнение-герметизация, используемое в производстве продуктов, подлежащих стерилизации на завершающей стадии, должно устанавливаться в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Такое же оборудование, используемое при асептическом производстве и имеющее зону типа А с ламинарным потоком воздуха, может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса С, причем должна быть применена оболочка, соответствующая зонам типов А/В.

Типичный технологический процесс получения ПЛС в полимерной упаковке включает следующие основные стадии:

1. Подготовка полимерного материала к переработке;
2. Формование деталей и их обработка;
3. Наполнение и укупорка емкостей;
4. Сборка деталей в узлы или изделия;
5. Стерилизация готовых упаковок с растворами (если необходимо).

В автоматический комплекс оборудования по производству шприц-ампул, работающий по описанной технологии, как правило, входят:

- ✓ Термопластавтомат (гидравлический пресс) для литья защитных колпачков;
- ✓ Термопластавтомат (гидравлический пресс) для литья канюль;
- ✓ Сборочный автомат (предназначенный для сборки инъекционных игл с канюлями и защитными колпачками;
- ✓ Автомат формовки корпусов и наполнения их растворами (как правило, укомплектован двумя фильтрами для стерильной фильтрации раствора непосредственно перед наполнением);
- ✓ Стерилизатор (газовый, паровой, с ионизирующим излучением);
- ✓ Автомат сборочный (предназначенный для сборки корпуса и собранных канюль);
- ✓ Автомат упаковки шприц-ампул (в безыглавую фольгу, блистеры и т.д.).

Более подробно принципы работы автомата формовки и наполнения полимерных ампул производства фирмы Brevetti Angela s.r.l. (Италия) и термопластавтоматов для литья колпачков и канюль описаны в главе «Технология упаковки лекарственных средств».

20.10. МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

По требованиям нормативной документации все готовые лекарственные препараты должны выдерживать тест на микробиологическую чистоту. Поэтому процесс стерилизации имеет большое значение при изготовлении всех лекарственных форм, а особенно парентеральных.

Под *стерилизацией* (обеззараживание, обеспложивание) понимают совокупность физических, химических и механических способов освобождения от вегетативных и покоящихся форм микроорганизмов (Н. Horn, 1984). Фармакопеи ведущих стран мира определяют стерилизацию как процесс умерщвления в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития. ГФУ определяет стерилизацию как отсутствие жизнеспособных микроорганизмов.

Поскольку к производству стерильных лекарственных форм предъявляют высокие требования по микробиологической чистоте (надежность стерильных парентеральных препаратов должна быть не ниже 10^{-6}), то стерилизации подвергаются не только готовый продукт, но и используемое оборудование, вспомогательные материалы, фильтры, растворители, исходные вещества. Выбор того или иного способа стерилизации должен основываться на экономических соображениях и технологичности обработки, включая возможность ее полной автоматизации. От правильно выбранного метода стерилизации зависит качество производимой стерильной продукции.

Во всех случаях стерилизацию продукта предпочтительнее проводить в первичных контейнерах (финишная стерилизация). Если невозможно использовать финишную стерилизацию, осуществляют производство препаратов в асептических условиях с применением стерилизующей фильтрации. Во всех случаях контейнер и укупорочные средства должны обеспечивать сохранение стерильности продукта в течение срока применения.

В технологии лекарственных форм промышленного производства в настоящее время используют 3 группы методов стерилизации: *механические, химические, физические или их комбинацию.*

20.10.1. Механические методы стерилизации

Стерилизующая фильтрация. Микробные клетки и споры можно рассматривать как нерастворимые образования с очень малым (1-2 мкм) размером частиц. Подобно другим включениям, они могут быть отделены от жидкости механическим путем – фильтрованием сквозь мелкопористые фильтры. Этот метод включен в ГФУ для стерилизации термолабильных растворов, не подвергающихся финишной стерилизации, но требующих асептических условий производства.

По механизму действия фильтрующие микропористые перегородки, используемые для стерильной фильтрации, подразделяют на глубинные и поверхностные (мембранные) с размером пор не более 0,3 мкм.

Глубинные фильтры характеризуются сложным механизмом задержания микроорганизмов (ситовым, адсорбционным, инерционным). Ввиду большой толщины таких фильтров удерживаются и частицы меньшего размера, чем размер пор фильтрующей перегородки.

Мембранные фильтры представляют собой тонкие (100-150 мкм) пластины из полимерных материалов, характеризующиеся ситовым (поверхностным) механизмом задержания микроорганизмов и постоянным размером пор. Во избежание быстрого засорения фильтра мембраны используют в сочетании с предфильтрами, имеющими более крупные поры. При стерилизации больших объемов растворов оптимальным является применение фильтров обоих типов.

Использование глубинных и мембранных фильтров обеспечивает необходимую чистоту, стерильность и апирогенность растворов для парентерального применения. Более полная характеристика микропористых фильтров приведена в разделе «Фильтрация парентеральных растворов».

Стерилизующая фильтрация имеет преимущества по сравнению с методами термической стерилизации. Для многих растворов термолабильных веществ она является единственно доступным методом стерилизации. Государственная Фармакопея Украины рекомендует проводить стерилизующую фильтрацию непосредственно перед операцией наполнения контейнеров.

20.10.2. Химические методы стерилизации

Эти методы основаны на высокой специфической (избирательной) чувствительности микроорганизмов к различным химическим веществам, что обусловливается физико-химической структурой их клеточной оболочки и прото-

плазмы. Механизм антимикробного действия многих таких веществ еще не достаточно изучен. Считают, что некоторые вещества вызывают коагуляцию протоплазмы клетки, другие – действуют как окислители, ряд веществ влияет на осмотические свойства клетки, многие химические факторы вызывают гибель микробиологической клетки благодаря разрушению ферментной системы. Основой любого варианта химической стерилизации является взаимодействие бактерицидного вещества с компонентами микробной клетки или споры.

Химическая стерилизация подразделяется на стерилизацию растворами или веществами и стерилизацию газами (газовая стерилизация).

Стерилизация растворами или веществами. Стерилизацию растворами (веществами) серийно выпускаемой инъекционной продукции в заводских условиях не используют, так как введение в раствор постороннего биологического активного вещества нежелательно из-за возможного химического взаимодействия стерилизующего агента с действующими компонентами, а также из-за возможных побочных действий этого агента на организм человека. Еще одно принципиальное ограничение данного метода связано с тем, что практически любое бактерицидное вещество обладает определенной селективностью и его эффективность проявляется при высоких концентрациях или часто в определенных интервалах pH, недопустимых для живых организмов. Этот вид стерилизации используют для обеззараживания производственных помещений, различной аппаратуры, трубопроводов и другого оборудования, применяемого в производстве стерильной продукции.

Газовая стерилизация. Своеобразной химической стерилизацией является метод стерилизации газами. Преимуществом метода является возможность стерилизации объектов в пластмассовой упаковке (даже со вторичной), проницаемой для газов и растворов с термолабильными веществами. Суть метода заключается в том, что в герметическую камеру со стерилизуемым объектом вводят стерилизانت – смесь этиленоксида и углерода диоксида в соотношении 9:1. Углекислый газ добавляют в связи с взрывоопасностью окиси этилена. Для стерилизации стерилизانت поступает в аппарат под давлением до 195 кПа при температуре 43-45°C. Продолжительность стерилизации зависит от проницаемости упаковки, толщины слоя материала и продолжается от 4 до 20 часов. Затем этиленоксид удаляют продуванием стерильным воздухом (азотом) или путем вакуумирования камеры.

Для стерилизации донорского материала, растворов кровезаменителей или продуктов, полученных из крови, широко применяют стерилизانت – β -пропиолактон. Также к числу используемых стерилизующих газов относятся озон, бром-метил, глутаровый альдегид и др.

По принципу газовой стерилизации работают стерилизаторы фирм «ЕТО» (Италия), «ЕТОХЕНОМ» (Чехия) и др. При химической стерилизации газами погибают все вегетативные формы микроорганизмов и плесневые грибы.

Главный недостаток химических методов стерилизации – необходимость освобождения простерилизованного объекта от остатков стерилизанта и продуктов возможного взаимодействия. Широкому распространению этого метода препятствуют длительность стерилизации, высокая стоимость, возможность побочного действия химического агента на обслуживающий персонал и, тем не менее, для ряда лекарственных препаратов – это единственно надежный способ стерилизации в современных условиях.

Использование консервантов. Добавление антимикробных консервантов условно можно отнести к методам химической стерилизации. Введение консервантов в растворы проводится в тех случаях, когда нельзя гарантировать сохранение стерильности. При этом возможно снижение температуры стерилизации или сокращение времени ее проведения.

Механизмы воздействия консервантов на микроорганизмы очень различны и определяются их химическим строением. Основным результатом при этом является нарушение жизненных функций клетки, в частности, инаktivация белковой части клеточных ферментов. В зависимости от степени инаktivации наступает либо гибель клетки, либо замедление ее жизненных функций.

20.10.3. Физические методы стерилизации

Тепловая (термическая) стерилизация. В настоящее время монопольное положение среди возможных методов стерилизации в фармацевтическом производстве занимает тепловая стерилизация.

В зависимости от температурного режима тепловая стерилизация подразделяется на:

- паром под давлением (автоклавирование);
- текучим паром;
- тиндализацию;

- воздушную.

Стерилизация паром под давлением. Автоклавирование – это стерилизация растворов, устойчивых к нагреванию, паром под давлением 111кПа (1,1 атм.) при температуре 119-121°C. В данных условиях погибают не только вегетативные, но и споровые микроорганизмы за счет коагуляции белка клетки.

Этот традиционный способ стерилизации обладает сегодня преимуществом перед другими по трем причинам. Во-первых, он дает возможность стерилизации препаратов в конечной герметичной упаковке, что исключает опасность вторичной контаминации. Во-вторых, благодаря длительной практике использования он обеспечен достаточно надежной аппаратурой. И, в-третьих, на сегодняшний день он наиболее экономичен.

При этом методе происходит комбинированное воздействие на микроорганизмы высокой температуры и влажности, при которых погибают самые стойкие споры. Коагуляция белковых веществ в этих условиях начинается при температуре 56°C.

Стерилизацию паром под давлением проводят в стерилизаторах различной конструкции цилиндрической или квадратной формы. Стерилизаторы квадратной формы типа АП-7 (рис.20.31), АП-18, АП-18М – проходного типа, которые имеют двери с двух сторон: через одну происходит загрузка нестерильной продукции; через другую – выгрузка простерилизованной.

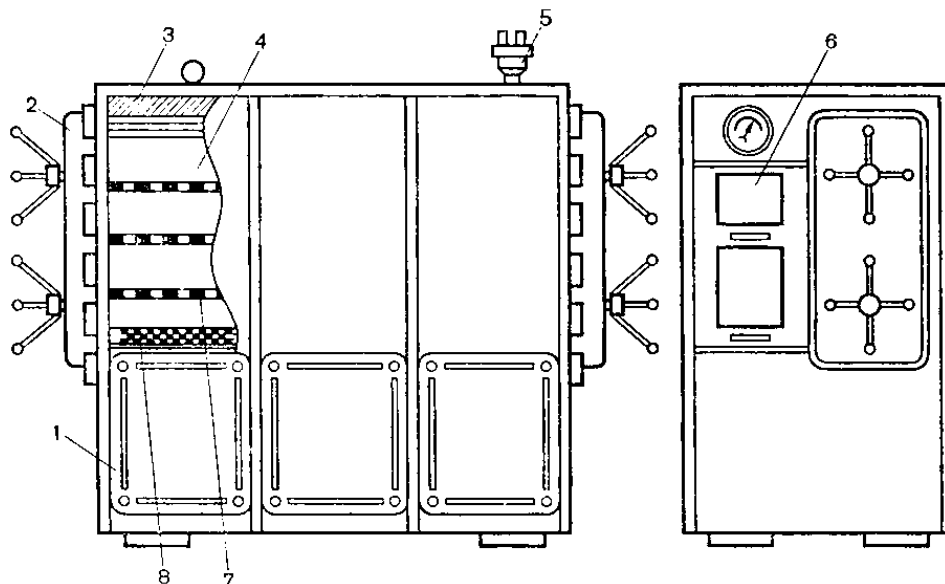


Рис. 20.31. Устройство парового стерилизатора АП-7:

1 – корпус; 2 – крышка; 3 – теплоизоляция; 4 – стерилизационная камера; 5 – клапан предохранительный; 6 – пульт управления; 7 – полка; 8 – подача острого пара

Корпус автоклава нагревается глухим паром, чтобы не было его конденсации в рабочей камере. Затем в камеру для вытеснения воздуха подается острый пар. Отчет времени стерилизации начинается с момента достижения заданного давления по манометру. Стерилизаторы оснащены автоматической контрольной аппаратурой, с помощью которой на контрольной ленте записывается давление и время стерилизации. Условия стерилизации продукции указаны в технологических регламентах или другой производственной документации.

Также используются стерилизаторы зарубежных фирм-производителей, таких как «LEGRAND», «LAGERDE», «IPM UPSA» (Франция), «WIKA» (Швейцария) «FEDEGARI» (Италия), «SBM», «Шеклер Блекмани Медиктехник ГмбХ» (Германия) и др. Импортные конструкции стерилизаторов позволяют совмещать в одном технологическом цикле операции стерилизацию раствора, проверку контейнеров на герметичность, промывку их и сушку.

Стерилизацию растительных масел и жиров в промышленных условиях осуществляют паром под давлением при температуре 119-121°C и давлении 101-111 кПа (1,0-1,1 атм.) в течение 2 часов.

Автоклавированию также подвергаются установки для стерилизующего фильтрования, фильтрующие перегородки и другой вспомогательный материал, используемый в технологическом процессе производства парентеральных лекарственных форм.

Среди недостатков метода можно выделить невозможность стерилизации растворов, содержащих термолабильные вещества; опасность работы с паром под давлением; отсыревание многих материалов во время стерилизации и др.

Стерилизация текучим паром. Растворы веществ, термически малоустойчивые, иногда стерилизуют при 100°C текучим паром (без примеси воздуха и избыточного давления). Насыщенный пар убивает только вегетативные формы микроорганизмов и при наличии в объекте споровых форм этот метод неэффективен.

Тиндализация (дробная стерилизация). Для термолабильных веществ, а также для растворов в шприц-ампулах стерилизацию иногда проводят методом тиндализации. Суть метода заключается в трехкратном нагревании растворов до 40-60°C с перерывами в сутки, в течение которых объекты термостатируют

при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ для прорастания споровых форм в вегетативные. Этот метод сегодня используется крайне редко.

Стерилизация сухим жаром (воздушная стерилизация). Стерилизация сухим жаром, проводимая в аэроsterилах или других аппаратах этого типа, также высокоэффективна. При этом погибают все формы микроорганизмов за счет пирогенетического разложения белковых веществ. Однако высокая температура нагрева ($160\text{--}200^\circ\text{C}$), длительное время воздействия (1-2 часа) и сухой горячий воздух оказывает повреждающее действие на стерилизуемые объекты и, следовательно, ограничивают возможности данного способа.

Парентеральные растворы не подвергают стерилизации сухим жаром, так как из-за плохой теплопроводности воздух не обеспечивает быстрый нагрев растворов до температуры стерилизации, а длительный прогрев – приводит к разложению большинства лекарственных веществ.

Сухим жаром стерилизуют некоторые термостойкие порошки, масла, стеклянную тару (ампулы, флаконы и необходимую посуду), вспомогательные материалы.

Лучшими являются стерилизаторы с ламинарным потоком стерильного воздуха, нагретого до требуемой температуры, что улучшает создание равномерного температурного поля и устраняет загрязнения от обогреваемых стенок камеры и из воздуха, попадаемого в момент выгрузки объекта.

Радиационная стерилизация. Лучистая энергия губительно действует на клетки живого организма, в том числе и на различные микроорганизмы. Принцип стерилизующего эффекта этих излучений основан на способности вызывать в живых клетках при определенных дозах поглощенной энергии такие изменения, которые неизбежно приводят их к гибели за счет нарушения метаболических процессов и коагуляции белка.

Источником ионизирующих γ -излучений служат долгоживущие изотопы $^{60}\text{Co}_{27}$, $^{137}\text{Cs}_{55}$, ускорители электронов прямого действия и линейные ускорители электронов. Для бактерицидного эффекта достаточно от 15 до 25 кГр, причем верхний предел необходим для инактивации споровых форм.

В настоящее время накоплен большой опыт применения этого метода, точно установлены типичные дозы излучения, необходимые для надежной стерилизации, разработано радиационное оборудование для высокопроизводи-

тельного процесса стерилизации, решены вопросы безопасности работы установок для обслуживающего персонала.

Этот метод по экономическим показателям превосходит асептическое изготовление растворов со стерильной фильтрацией, но несколько уступает тепловой стерилизации. Однако в будущем может приблизиться к ней из-за неизбежного снижения относительной стоимости изотопов, которые являются побочным продуктом атомной энергетики.

Ультразвуковая стерилизация. Прохождение ультразвука (УЗ) в жидкой среде сопровождается чередующимися сжатиями, разрежениями и большими переменными ускорениями. В жидкости образуются разрывы, называемые кавитационными полостями. В момент сжатия эти полости захлопываются. Избыточное давление, создаваемое УЗ-волной, накладывается на постоянное гидростатическое и суммарно может составлять в пузырьках несколько атмосфер. В качестве «зародышей» кавитационных полостей могут быть пузырьки газа, пара в жидкости, твердые частицы и места неровностей твердой поверхности. Большие импульсные давления кавитаций приводят к разрушению целостности клеточной мембраны микроорганизмов, спорных образований и других частиц. Важно установить оптимальные параметры процесса стерилизации, так как высокие импульсные давления могут приводить к механическому разрушению ампул. Стерилизующая частота звука должна быть в пределах 18-22 кГц.

И хотя метод очень эффективен, он не нашел широкого применения из-за сложности аппаратного оснащения и возможных сложных химических превращений компонентов растворов. Вопросы стабильности компонентов при УЗ-стерилизации имеют много общего с аналогичными проблемами радиационной стерилизации. Для повышения устойчивости лекарств при ультразвуковом воздействии необходимо подобрать такие условия стерилизующей обработки, которые обеспечивают снижение вводимой в систему энергии на тех частотах ультразвука, которые одновременно со стерилизацией не приводят к разложению компонентов лекарственных препаратов.

Чаще метод применим при производстве эмульсий и суспензий для лучшего диспергирования веществ в них и одновременно получения стерильных гетерогенных систем для парентерального применения.

Стерилизация токами высокой и сверхвысокой частоты. К настоящему времени нет единой точки зрения на механизм инактивации микроорганизмов при ВЧ- и СВЧ-облучении. Существует мнение об исключительно тепловом ме-

ханизме действия токов высокой частоты на биологические объекты. Принцип действия высокочастотного поля заключается в его активном воздействии на ориентацию молекул вещества. Изменение направленности поля вызывает изменение ориентации молекул и поглощение части энергии поля веществом. В результате происходит быстрый нагрев вещества во всех точках его массы.

Менее широко распространены представления о том, что, помимо тепловых процессов, на гибель микроорганизмов оказывает влияние специфическое действие ВЧ- и СВЧ-излучения.

С помощью СВЧ-энергии возможно стерилизовать расфасованном виде готовую продукцию: глазные мази, пасты в тубах, лекарственные средства в конвальных, порошки, таблетки, пористые лиофилизированные массы, не содержащие гидрофильные жидкости. Стерилизация ампулированных растворов и жидких лекарственных форм, укупоренных герметически – нежелательна, так как в замкнутой емкости возникает избыток давления паров испарившейся жидкости, взрывающий ее. В результате наступает разгерметизация в виде трески стенок ампул или срыва укупорочного материала.

Метод также не нашел широкого применения из-за сложности аппаратного оснащения и возможности неблагоприятного воздействия быстрого кратковременного нагрева инъекционного раствора.

Стерилизация ультрафиолетовым излучением. Из-за возможности образования ядовитых продуктов и возможности разложения биологически активных компонентов парентеральных растворов под действием УФ-излучения, метод не нашел своего применения для стерилизации препаратов для инъекций. Однако он широко используется для стерилизации порошков, воды для инъекций, вспомогательных материалов, воздушной среды производственных помещений, технологического оборудования и других объектов.

При стерилизации воздушной среды производственных помещений в качестве источников УФ-радиации используют специальные лампы БУВ (бактерицидная увиолевая), которые изготавливают в виде трубки из специального увиолевого стекла, способного пропускать УФ-лучи, с электродами из длинной вольфрамовой спирали, покрытой бария и стронция гидрокарбонатами. В трубке находится ртуть и аргон при давлении в несколько сотен паскалей. Источником УФ-лучей является разряд ртути, происходящий между электродами при подаче на них напряжения. Излучение лампы БУВ обладает большим бактери-

цидным действием, так как максимум излучения лампы близок к максимуму бактерицидного действия (254 нм).

Количество и мощность бактерицидных ламп подбирается так, чтобы при прямом облучении на 1 м³ объема помещения приходилось не менее 2-2,5 Вт мощности излучателя. Промышленностью выпускаются лампы *БУВ-15*, *БУВ-30*, *БУВ-60* и др. (цифра обозначает мощность в ваттах), а также бактерицидные облучатели: *настенный ОБН*, состоящий из двух ламп БУВ-30; *потолочный ОБП* – из 4 ламп БУВ-30; *передвижной маячного типа ОБПЕ* – из 6 ламп БУВ-30. Облучатели используют только при отсутствии в помещении людей или экранированные.

Для стерилизации воды применяют *аппараты с погруженными и непогруженными источниками УФ-радиации*. В аппаратах первого типа источник УФ-излучения (бактерицидная увиолевая лампа, покрытая кожухом из кварцевого стекла) помещается внутри водопровода и обтекается водой. Данный способ стерилизации больших объемов воды для инъекций является наиболее экономичным.

В аппаратах с непогруженными лампами последние помещаются над поверхностью облучаемой воды. В связи с тем, что обычное стекло практически непроницаемо для ультрафиолетовых лучей, водопровод в местах облучения делают из кварцевого стекла, а это значительно повышает стоимость аппарата. В настоящее время разработана возможность замены кварцевого стекла полиэтиленовым, свободно пропускающим УФ-радиацию.

Как положительный фактор, следует отметить, что при стерилизации воды не происходит накопления пероксидных соединений и под действием УФ-излучения инактивируются некоторые пирогенные вещества, попавшие в воду.

Стерилизация ИК- и лазерным излучением. Электронная стерилизация. Эти перспективные виды стерилизации мало находят сегодня применение, хотя возможности для этого имеются.

Облучение парентеральных водных систем инфракрасным (ИК) излучением в областях поглощения воды ($\lambda = 2,7$ мкм) может быть эффективным средством ее нагрева и тем самым является, по сути, еще одним вариантом тепловой стерилизации. Наличие достаточно мощных источников ИК-излучения позволяет надеяться на возможность создания оборудования для высокопроизводительной технологии. Преимуществом этого метода перед традиционным автоклави-

рованием может считаться возможность отказа от небезопасного в обслуживании и нетехнологичного перегретого пара. Метод хорошо зарекомендовал себя для стерилизации стеклянной первичной тары.

Принципиально возможны способы стерилизации с применением лазерного и электронного излучения, при этом можно достичь высокой эффективности стерилизации как путем интенсивного нагрева вследствие поглощения мощного излучения в воде, так и за счет селективного поглощения излучения макромолекулами микроорганизмов в многоквантовых процессах. При электронном облучении продукция перемещается через непрерывный или пульсирующий пучок высокоэнергетических электронов (бета-излучение), который проходит через траекторию движения продукции. Однако исчерпывающих исследований применительно к какой-либо конкретной системе, совокупность которых дала бы основание для разработки промышленного оборудования такими методами стерилизации, пока не проведено.

Биологические индикаторы – это стандартизованные препараты определенных микроорганизмов, которые используются для оценки эффективности стерилизации. Они представляют собой популяцию спор бактерий, нанесенных на инертный носитель. Индикаторы рекомендуется размещать в зонах, наименее доступных для стерилизующего агента. Эти зоны определяют эмпирически или по результатам предыдущих физических измерений, если такие возможны. После завершения действия стерилизующего агента носитель спор переносят в питательную среду, соблюдая правила асептики. Если после инкубации наблюдается рост простерилизованных эталонных микроорганизмов, это свидетельствует о некачественно проведенной процедуре стерилизации.

20.11. ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Производство многих парентеральных лекарственных средств требует создания специальных асептических условий. Понятие «асептика» включает комплекс мероприятий, позволяющих свести к минимуму возможность попадания микроорганизмов или механических включений в лекарственные препараты на всех этапах технологического процесса. Создание асептических условий представляет собой неразрывную цепь обязательных мероприятий, дополняю-

щих друг друга. Ошибка, допущенная на одном этапе, может свести на нет всю проделанную работу.

Для обеспечения асептических условий необходимо учитывать источники микробной контаминации препаратов. К ним, как указывалось ранее, относятся производственные помещения, подаваемый вентиляционный воздух, вспомогательные материалы, лекарственные вещества, растворители, используемое оборудование, а также работающий персонал и не соблюдение им производственной дисциплины.

Асептические условия производства стерильных препаратов обеспечиваются в производственных зонах с классом чистоты А и окружающей ее средой класса В. Класс чистоты А предназначен для производства продукции, когда риск загрязнения должен полностью исключаться, такие препараты в дальнейшем не подвергаются стерилизации в конечной упаковке. Уровень контаминации должен быть менее 0,1% с доверительной вероятностью 95%.

Валидация технологического процесса, проводимого в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательных сред. Контрольное моделирование процесса должно как можно полно имитировать его рутинное ведение в асептических условиях и включать все последующие критические стадии производственного процесса. Моделирование технологического процесса необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в оборудовании или в процессе.

В асептических условиях могут осуществляться такие операции производственного процесса, как вскрытие емкостей со стерильным сырьем, материалами, стерильной первичной тарой и укупорочными средствами; смешивание или растворение ингредиентов; стерильная фильтрация раствора через стерильный фильтр с размером пор 0,22 мкм (или менее), наполнение и герметизация первичных контейнеров и др. Все поступающее сырье, растворители, материалы, первичная тара должны быть предварительно простерилизованы или их микробиологическая контаминация должна быть минимальной.

Приготовление инъекционных растворов, не подвергающихся тепловой стерилизации. Соблюдение всех условий асептики особенно важно при производстве лекарственных препаратов для парентерального применения, не подвергающихся стерилизации в конечной упаковке. Это относится к приготовлению инъекционных растворов из термолабильных веществ (барбитал, ад-

реналина гидрохлорид, эуфиллин, аминазин, дипразин, гексаметилентетрамин, антибиотики или другие препараты микробиологического происхождения, ферменты и гормоны, препараты, получаемые из человеческой крови или плазмы и т.д.).

Растворы *гексаметилентетрамина* при обычной температуре сравнительно устойчивы и обладают бактерицидным действием. При повышении же температуры происходит гидролиз гексаметилентетрамина с образованием формальдегида и аммиака, поэтому приготовление его 40% раствора проводят в асептических условиях (класс чистоты А), без тепловой стерилизации. Лекарственное вещество, используемое для приготовления инъекционного раствора, должно быть более высокого качества, чем фармакопейный. Он не должен содержать аминов, солей аммония и параформа. Если нет сорта «для инъекций», то гексаметилентетрамин подвергают специальной очистке.

Для получения стабильных растворов *эуфиллина* пользуются сортом «для инъекций» с повышенным содержанием этилендиамина (18-22% вместо 14-18%). Воду для инъекций, предназначенную для приготовления растворов эуфиллина, подвергают освобождению от углекислоты. Эти меры служат для предотвращения гидролиза эуфиллина. 12-24% растворы эуфиллина для инъекций готовят в асептических условиях, без стабилизаторов, разливают и запаивают ампулы в токе азота (газовая защита).

Растворы эуфиллина представляют собой смесь теофиллина (80%) и этилендиамина (20%), последний из которых используется для лучшего растворения труднорастворимого теофиллина. Но при внутривенном введении этилендиамин вызывает побочные эффекты. При незначительной передозировке эуфиллина могут возникнуть более опасные побочные эффекты, такие как судороги, желудочковые аритмии, что связано с токсическим действием этилендиамина. Поэтому были проведены специальные исследования по разработке инъекционного препарата эуфиллина, не содержащего этилендиамина. В настоящее время предложенная технология позволяет получать инъекционный препарат 2% теофиллина без добавления этилендиамина, но для растворения теофиллина используют специальные реакторы с интенсивным перемешивающим устройством и барботером для насыщения раствора азотом.

Водные растворы *аминазина* и *дипразина* легко окисляются даже при кратковременном воздействии света с образованием красно-окрашенных продуктов разложения. Для получения стабильных препаратов добавляют антиок-

сиданты и натрия хлорид – для изотонирования растворов. Изготавливают в строго асептических условиях без проведения тепловой стерилизации.

Важное значение в технологии приготовления инъекционных растворов, не подвергающихся тепловой стерилизации играет процесс фильтрования через бактериальные фильтры, при котором микроорганизмы удаляются из раствора, тем самым обеспечивается его стерильность и апирогенность. Стерильная фильтрация достигается использованием глубинных и мембранных фильтров. Препараты, которые готовят в асептических условиях, могут содержать анти-микробные консерванты в соответствующих концентрациях.

Лиофилизированные формы парентерального назначения. В настоящее время расширяется производство лиофилизированных препаратов.

Лиофилизация (холодная сублимация) – один из эффективных путей повышения стабильности малоустойчивых и термолабильных лекарственных веществ, таких как антибиотики, ферменты, гормоны и другие биологически активные жидкости. Для некоторых препаратов это единственно возможный метод получения. При высушивании методом сублимации создаются условия, при которых вещества претерпевают минимальные химические превращения, тем самым уменьшается количество дестабилизирующих факторов и повышается стабильность и качество препарата.

Лиофилизированные препараты представляют собой пористые порошки, содержащие незначительное количество воды и помещенные в стерильные контейнеры. Инъекционные растворы лиофилизированных веществ готовят непосредственно у постели больного с помощью стерильного растворителя, прилагаемого в упаковке. При взбалтывании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости лиофилизированные вещества быстро образуют, свободный от механических включений раствор, который должен отвечать требованиям, предъявляемым к ПЛС.

Процесс лиофилизации проводят в асептических условиях и разделяют на четыре этапа:

- подготовка материала к сублимации (наполнение водными растворами ампул, флаконов, балок-форм и др.);
- замораживание подготовленного материала;
- собственно сублимационная сушка;
- обработка лиофилизованного продукта (укупоривание флаконов, герметизация ампул или последующее распределение лиофилизата).

Материал, предназначенный для сублимационной сушки, после наполнения контейнеров в асептических условиях замораживают так, чтобы образовалась максимально возможная поверхность при максимальной толщине слоя 1 см. Температура замораживания в зависимости от вида сушеного материала может колебаться от $(-20)^{\circ}\text{C}$ до $(-60)^{\circ}\text{C}$. Замороженный материал вместе с контейнерами помещают в сублимационную камеру, которая герметически закрывается. В камере создается вакуум порядка 0,133 – 13,33 Па и одновременно подводят тепло. Эти условия идеальны для сублимации водяного пара без повышения температуры высушиваемого материала и без перехода пара в жидкое состояние.

1935 год считается началом промышленного использования данного метода в мировой практике. В бывшем СССР способ сублимационной сушки был запатентован в 1921 году Лаппа Страженецким, хотя активное применение метода началось с 60 – 70-х годов. Тогда же были разработаны сублимационные аппараты КС-30 (позже модели LZ-9, LZ-45) предприятия «Фригера» (бывшая Чехословакия), серия установок ТГ-5, ТГ-15, ТГ-50 фирмы «Хохвакум» (бывшая ГДР), оборудование фирм «Юзифруа» (Франция), «Лейбольд» (Германия), «Эдвардз», «Бризио Бази» (Италия). В настоящее время оборудование для лиофильной сушки поставляется многими фирмами, среди которых «Secfroid» (Швейцария), «Martin Christ» (Германия), «Luxun International Group» (Китай) и др.

Сублимационные установки состоят из охлаждающего агрегата, вакуумного насоса, сублимационной камеры (сублиматора), конденсатора, системы нагрева, системы управления и регистрации процесса. С тех пор, как лиофилизация стала промышленным производственным процессом, внимание разработчиков оборудования уделяется прежде всего экономичности производства, повышению производительности оборудования и расширению возможности использования этого метода для получения высококачественных лекарственных препаратов.

Новейшие конструкции лиофильных сушилок более производительны, используют автоматическую загрузку и разгрузку продукта, а обычная система охлаждения заменена охлаждением жидким азотом. Такие сушилки производят компании «Tofflon» (Китай), «Martin Christ» Германия, «Kyowa Vacuum Engineering, LTD» (Япония) и др.

Эмульсии и суспензии для инъекций. В настоящее время в медицинской практике применяется значительное количество суспензий и эмульсий для парентерального введения. Суспензии для инъекций вводят подкожно, внутримышечно, внутрисуставно (интрасиновиально), они обладают пролонгирующим действием лекарственных веществ. Номенклатура суспензий довольно широка: суспензии гидрокортизона ацетат 2,5%, цинк-кортикотропин, разнообразные суспензии инсулина и др. Эмульсии, в основном, представлены жировыми эмульсиями для парентерального питания, которые будут рассмотрены в следующих разделах.

Технологический процесс получения суспензий и эмульсий для инъекций существенно не отличается от общей технологической схемы производства других ПЛС, но имеют свои особенности. Суспензии готовят в асептических условиях диспергированием стерильного лекарственного вещества в стерильном профильтрованном растворителе. Для улучшения качества получаемой продукции в некоторых случаях используют ультразвуковое воздействие, которое способствует дополнительному измельчению и диспергированию лекарственного вещества в растворителе, а с другой стороны, придает лекарственной форме стерильность. В этих условиях величина частиц уменьшается до 1–3 мкм и такие суспензии и эмульсии теоретически могут быть пригодны для введения даже в кровяное русло. Для повышения стабильности в технологии производства суспензий и эмульсий используют сорастворители, стабилизаторы, эмульгаторы и консерванты.

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию. Образовавшаяся суспензия должна быть достаточно стабильной для того, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

20.12. ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА НЕКОТОРЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

20.12.1. Производство неводных растворов для инъекций

Растительные масла по-прежнему являются основной неводной средой для получения инъекционных растворов из веществ, нерастворимых в воде. Технологический процесс производства масляных парентеральных препаратов имеет особенности:

1. Растительные масла предварительно подвергаются стерилизации при 120°C в течение 2 часов.

2. Растворение лекарственного вещества проводят в полуохлажденном (40-60°C) масле. В ряде случаев для улучшения растворимости вводят стерильные соразтворители.

3. Масляные растворы не взаимодействуют с ингредиентами стекла и влияние ампульного стекла исключается, поэтому их можно помещать в ампулы, изготовленные из стекла 2 класса (марки АБ-1).

4. При наполнении ампул неводными растворами возникает опасность загрязнения капилляра маслом, которое при последующей укупорке может пригорать и препятствовать качественной запайке. Рациональным методом наполнения следует считать – шприцевой, а запайку проводить методом оттяжки капилляра.

5. Запаянные ампулы, содержащие масляный раствор лекарственного вещества, стерилизуют при 110°C в течение 30 минут, если нет других указаний.

6. Определение герметичности таких ампул проводят в воде.

7. Ампулы с масляными растворами моют в мыльном растворе.

Номенклатура масляных растворов для инъекций представлена 20% раствором камфоры в масле, 0,5% раствором дезоксикортикостерона ацетата, 1% и 5% раствором тестостерона пропионата и других гормонов, а также рядом противоопухолевых препаратов для инъекций.

20.12.2. Инфузионные лекарственные формы

Для оказания экстренной медицинской помощи и интенсивной терапии при различных патологических состояниях основным медикаментозным направлением является применение инфузионных лекарственных средств парентерального назначения.

Инфузионная терапия является составной частью комплекса лечебных мероприятий, проводимых при заболеваниях и повреждениях, сопровождающихся значительными патологическими изменениями в организме.

В основе инфузионной терапии лежит длительное парентеральное введение в организм значительных объемов (более 100 мл) лекарственных средств, представляющих собой стерильные апирогенные водные растворы или эмульсии (содержащие в качестве дисперсионной среды воду), обычно изотоничные плазме крови и обладающие как избирательным, так и полифункциональным действием на организм.

Применение инфузионных препаратов имеет огромное значение для медицинской практики, так как их изготовление позволяет уменьшить количество донорской крови, введение их в кровяное русло проще, они совместимы со всеми группами крови человека, но по сравнению с кровью более стабильны при хранении, более доступны и дешевы.

Ведущее положение по производству инфузионных препаратов занимают фирмы Германии, так фирма «Braun Melsungen» производит: метронидазол; аминокислотные растворы для парентерального питания (аминоплазмаль, нефроплазмаль, глюкоплазмаль, комбиплазмаль); солевые растворы (осмофундин, стерофундин); плазмозамещающие и дезинтоксикационные (онковертин (декстран 40), гелофузин, гемакцель, плазмагель, плазмион (на основе модифицированного желатина), реогез 4, 6 и 10% раствор на основе полиоксикрахмала, растворы глюкозы и ксилита с электролитами).

Инфузионные концентраты противовирусного действия фирмы «Glaxo Wellcome» – Зовиракс (ацикловир), Ретровир (зидовудин). При этом Ретровир является первым в мире препаратом, получившим во многих странах лицензию на применение для лечения больных СПИДом. Японские фирмы производят, в основном, препараты для парентерального питания на основе аминокислот и липидов (Мориамин, жировая эмульсия Венолипид и др.).

Среди новых разработок инфузионных препаратов следует отметить создание концентратов для инфузий, содержащих лекарственные вещества в малом объеме носителя. Продолжаются исследования по созданию комбинированных инфузионных средств с аминокислотами, электролитами, углеводами, витаминами для парциального и полного парентерального питания. Проводятся также работы по созданию инфузионных препаратов-генериков противоопухо-

левого, противомикробного и противопаразитарного действия на основе ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина и др.

На предприятиях Украины, по сравнению с зарубежными фирмами, производится весьма ограниченный ассортимент инфузионных препаратов (около 36), в связи с чем, их разработка и внедрение в производство являются актуальными и представляют ведущих одну из задач отечественной фармации.

Инфузионные препараты являются самой сложной группой парентеральных лекарственных форм, поскольку они различаются по лекарственной форме (растворы, концентраты, эмульсии, лиофилизированные порошки и т.д.), технологическим признакам и широким спектром фармакологического действия. К ним относятся так называемые *физиологические растворы*, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов, не вызывая существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Растворы, по свойствам максимально приближающиеся к плазме человеческой крови, называются *кровезамещающими жидкостями*. При различных патологических состояниях, сопровождающихся потерей крови, шоком, нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния организма, возникает острая необходимость введения в кровяное русло значительных объемов инфузионных растворов.

В зависимости от функции, выполняемой при введении в организм, инфузионные лекарственные средства подразделяют на 6 групп:

1. Гемодинамические или противошоковые препараты. Предназначены для лечения шока различного происхождения, восполнения объема циркулирующей крови и восстановления нарушений гемодинамики при использовании аппаратов искусственного кровообращения. К данной группе относятся – полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, реоглюман, плазмион, гелофузин, реогез и др. Часто к противошоковым растворам добавляют этанол, бромиды, барбитураты, наркотические вещества, нормализующие возбуждение и торможение центральной нервной системы, а также глюкозу, активирующую окислительно-восстановительные процессы организма.

2. Дезинтоксикационные растворы. Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикацией организма (инфекционные заболевания, обширные ожоги, почечная и печеночная недостаточность, отравление различными ядовитыми веществами и др.). Для их лечения необходимы целенаправленные дезинтоксикационные растворы, компоненты которых должны

связываться с токсинами и быстро выводиться из организма. К таким соединениям относятся растворы поливинилпирролидона, спирт поливиниловый, гемодез, полидес, неогемодес, глюконеодес, энтеродес и др.

3. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия. Такие растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванной диареей, при отеках мозга, токсикозах, ацидозе или алкалозе крови и т.д. К ним относятся солевые растворы 0,9% и 10% растворы натрия хлорида, дисоль, трисоль, квинтасоль, растворы Рингера и Рингера-Локка, жидкость Петрова, 4,5-8,4% растворы натрия гидрокарбоната, 0,3-0,6% раствор калия хлорида и др.

4. Препараты для парентерального питания. Они служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям, особенно после операционных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта; при коматозных состояниях больного, когда он не может принимать пищу естественным путем и т.д. Препараты для парентерального питания подразделяются на:

- Источники аминокислот (гидролизат казеина, аминокептид, аминокровин, фибриносол, аминоксфатид, аминокплазмаль, нефроплазмаль, мирамин). Поскольку внутривенное введение белков может привести к сенсibilизации, поэтому для парентерального белкового питания используют растворы на основе смесей индивидуальных аминокислот или препараты, содержащие аминокислоты, образующиеся при глубоком синтезе белков;
- Источники углеводов (растворы глюкозы 5, 10, 25, 40%, растворы глюкозы и ксилита с электролитами).
- Источники жирных кислот (липостабил, липидин, липофундин, интралипид, венолипид, липомуль, липифизан, фатген и др.). Дисперсионной средой жировых эмульсий являются водные растворы глицерина или сорбита, обеспечивающие осмолярность препарата и повышение его стабильности;

В настоящее время развивается направление комбинированного применения аминокислотных растворов в сочетании с растворами глюкозы, жировыми эмульсиями и витаминами.

5. Препараты с функцией переноса кислорода. Они предназначены для восстановления дыхательной функции крови, к ним относят препараты на ос-

нове перфторуглеродных соединений. Эта группа инфузионных лекарственных средств находится в стадии изучения и развития.

6. Комплексные препараты с широким спектром действия. Эти полифункциональные препараты, обладающие широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько выше перечисленных функций. К ним относят сорбилакт, реосорбилакт, метронидазол, концентраты противовирусного действия – зовиракс, ретровир.

Особенности применения инфузионных препаратов (значительное количество, длительность введения, особые нестабильные патологические заболевания или экстремальная терапия) обуславливают к ним высокие требования.

Помимо общих требований, предъявляемых к парентеральным лекарственным средствам (апирогенность, стерильность, стабильность, отсутствие механических включений), к инфузионным препаратам предъявляют и специфические требования. При введении в кровяное русло они должны выполнять свое функциональное назначение, при этом полностью выводиться из организма, не кумулируя. Они не должны повреждать ткани и не нарушать функции отдельных органов. В связи с большими вводимыми объемами кровезамещающие препараты не должны быть токсичными, не вызывать сенсibilизацию организма при повторных введениях, не раздражать сосудистую стенку и не вызывать эмболию. Их физико-химические свойства должны быть постоянными. Многие инфузионные растворы обязательно должны быть изотоничны, осмолярны, изоионичны, изогидричны, их вязкость должна соответствовать вязкости плазмы крови.

Изотоничность – способность растворов иметь осмотическое давление, равное осмотическому давлению жидкостей организма (плазмы крови, слезной жидкости, лимфы и т.д.). Сказанное не имеет отношения к тем случаям, когда с терапевтической целью используют заведомо гипер- или гипотонические растворы.

Изоионичность – свойство инфузионных растворов содержать определенные ионы в соотношении и количествах, типичных для сыворотки крови. Поэтому в состав инфузионных препаратов входят ионы K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} и др. В настоящее время производятся плазмозамещающие растворы, имеющие в своем составе до 40 микроэлементов, выполняющие важную физиологическую роль.

Изогидричность – способность сохранять постоянство концентраций водородных ионов, равное рН плазмы крови. В крови это постоянство достигается присутствием буферов (регуляторов реакции) в виде карбонатной и фосфатной систем, а также белковых систем, которые по природе являются амфолитами и в зависимости от рН среды могут удерживать и водородные и гидроксильные ионы. Эти системы принимают на себя и регулируют все воздействия, направленные на изменение реакции среды. Однако при некоторых патологических состояниях возникают изменения рН крови (алкалоз или ацидоз), т.е. в значительных количествах образуются щелочные или кислые продукты обмена или токсинов. Буферные системы организма не в состоянии нейтрализовать такое воздействие, поэтому вводят инфузионные растворы, которые способствуют нормализации рН жидкостей организма. Изогидричность физиологических растворов достигается введением натрия гидрокарбоната, натрия гидрофосфата и натрия ацетата.

При использовании инфузионных растворов часто возникает необходимость в длительной их циркуляции при введении в кровяное русло. В такие растворы добавляют вещества, повышающие вязкость, приближая ее к вязкости плазмы крови человека: продукты белкового происхождения и высокополимерные соединения натурального и синтетического происхождения. Из числа синтетических ВМС наиболее часто используют декстран, на основе которого готовят многие препараты (полиглюкин, рондекс, реоглюман, макродекс, интрадекс и декстравен и др.); к группе натуральных – относят растворы желатина (желатиноль, плазмажель, геможель и др.).

Физиологические константы некоторых показателей крови: в норме значение рН крови 7,36 – 7,47; вязкость 0,0015 – 0,0016 Н · с/м². Осмотическое давление плазмы крови держится на уровне 725 кПа или 7,4 атм. Температура депрессии сыворотки крови – 0,52°С.

Промышленное производство инфузионных лекарственных средств является особым и самостоятельным разделом фармацевтической технологии лекарств, который постоянно совершенствуется, используя новейшие достижения мировой науки. Современные требования к качеству препаратов парентерального назначения наиболее полно реализуется в крупномасштабных производствах, обеспечивающих высокую степень чистоты, стабильность, стерильность, автоматизацию технологических процессов производства и др.

Инфузионные лекарственные средства по технологическому признаку можно классифицировать как:

- Растворы для внутривенных инфузий;
- Эмульсии для внутривенных инфузий;
- Концентраты для внутривенных инфузий;
- Порошки и лиофилизированные формы для внутривенных инфузий;
- Инфузионные препараты, приготовленные методом замораживания.

Общая технологическая схема производства инфузионных растворов и эмульсий незначительно отличается от последовательности операций при получении инъекционных лекарственных средств, но имеет отличия при производстве инфузионных препаратов методом замораживания.

Концентраты для внутривенных инфузий. Инфузионные растворы выпускаются как в готовых к употреблению формах без предварительного разбавления, так и в форме концентрированных растворов, содержащих лекарственные вещества в малом объеме носителя. Концентраты представляют собой стерильные растворы, предназначенные для инфузий после разведения до указанного объема соответствующей жидкостью. После разведения полученный раствор должен соответствовать требованиям, предъявляемым к инфузионным растворам.

Одним из дополнительных требований, предъявляемых к концентратам, является их совместимость с растворителями, используемыми для разведения; стабильность после разбавления и возможность внутривенного введения.

В качестве растворителей концентратов для внутривенных инфузий применяются солевые растворы и низкоконцентрированные (5% и 10%) растворы глюкозы, специальные составы на основе одно- и многоатомных спиртов, смеси неводных растворителей с неионными ПАВ (противоопухолевый «Таксол»), реже – инфузионные растворы других групп.

Разработка концентратов для инфузий позволяет значительно увеличить номенклатуру лекарственных средств и расширить возможности инфузионной терапии.

Инфузионные лекарственные препараты, приготовленные методом замораживания. За рубежом в последнее время развивается новое направление производства замороженных инфузионных растворов, выпускаемых в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы в специальных контейнерах

типа «Galaxy» или «Viaflex» объемом 50 и 100 мл. Ведущее положение в изготовлении таких препаратов занимают фирма «Travenol Laboratories Inc.» (США), являющаяся инноватором в области систем доставки лекарственных средств и фирма «Baxter I.V. Systems», производитель контейнеров для замороженных инфузионных растворов.

Суть данной технологии состоит в том, что приготовленный стерильный раствор в контейнере замораживают и хранят при температуре не выше $(-20)^{\circ}\text{C}$. После размораживания растворы подлежат немедленному использованию в течение 24 часов или непродолжительному хранению при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$.

Эту технологию применяют для получения готовых к употреблению инфузионных растворов из нерастворимых в воде цефалоспориновых антибиотиков и антибиотиков других групп.

Препараты для парентерального питания. Одной из задач инфузионной терапии является обеспечение и восполнение потребности организма в пластических и энергетических материалах и витаминах. При некоторых патологических состояниях (резкое затруднение глотания, сужение или полная непроходимость пищевода или входа в желудок, состояние после различных операций на ЖКТ, ранение и ожоги этих органов, обезвоживание организма, бессознательное состояние, психозы с отказом от приема пищи) возникает необходимость в парентеральном питании – внутривенном введении препаратов, содержащих сбалансированную смесь аминокислот, углеводов, жировых эмульсий для профилактики белковой недостаточности и обеспечения энергетических потребностей организма.

Исключительно важная задача искусственного питания – восполнение белковых потребностей – осуществляется введением азотсодержащих препаратов, выпускаемых в виде белковых гидролизатов, или растворов синтетических смесей кристаллических аминокислот. Значение белков состоит в том, что они используются для обновления и образования различных клеточных структур и межклеточных веществ, составной частью которых они являются. Функционирование белков лежит в основе важнейших процессов, протекающих в организме. Белковые вещества (ферменты) выполняют роль высокоспецифических катализаторов биохимических процессов. Важную группу составляют регуляторные белки, к которым относятся пептидно-белковые гормоны, секретируемые эндокринными железами, и специфические рецепторные белки плазматиче-

ческих мембран, передающие регуляторные сигналы в клетку и обеспечивающие их восприятие. Введение этих препаратов позволяет восполнить азотистые потери, но практически мало влияет на общий энергетический баланс организма. Энергетическая ценность белковых препаратов составляет примерно 17 кДж/г (4 ккал/г).

На фармацевтическом рынке Украины представлено незначительное количество белковых препаратов парентерального назначения и только один препарат «Аминол» отечественного производства (фирма «Юрия-фарм»). Препараты «Аминоплазмаль», «Аминоплазмаль НЕРА», «Аминорозток», «Аминостерил КЕ», «Инфезол» содержат аминокислоты в сочетании с электролитами. «Аминосол», «Гепасол» и «Глутарсол» содержат аминокислоты, электролиты и витамины группы В, обладают дезинтоксикационным и гепатопротекторным действием.

Незначительные энергетические потребности организма при парентеральном питании покрываются за счет введения препаратов энергетического назначения (растворы глюкозы, других углеводов, многоатомных спиртов). Широкое использование углеводов объясняется тем, что они являются наиболее доступными источниками энергии для организма больного. Но их применение имеет ограничения. Учитывая, что суточная потребность в энергии составляет около 1500-2000 ккал, то для ее обеспечения потребуется 7-10 л изотонического раствора углеводов, что может привести к серьезным осложнениям (гипергидратация, отек легких, сердечно-сосудистые нарушения). Применение более концентрированных растворов глюкозы чревато опасностью возникновения гиперосмолярности плазмы, а также раздражением вен с развитием флебитов и тромбофлебитов. Среди многочисленных углеводов в практике парентерального питания применяют глюкозу, фруктозу, сорбитол, глицерол, декстран.

Значительное место в парентеральном питании занимают инфузионные препараты жиров, представляющие собой мелкодисперсные устойчивые эмульсии масло-вода с размером частиц не более 3 мкм. Препараты эмульгированных жиров для парентерального питания, по сравнению с белковыми и углеводными, отличаются наиболее высокой энергетической ценностью (более 38 кДж/г или 9 ккал/г), что облегчает составление парентеральных рационов без повышения физиологически допустимых количеств вводимой жидкости, которое наблюдается при введении растворов, содержащих углеводы.

Значение жировых эмульсий в парентеральном питании не ограничено их энергетической ценностью. Входящие в состав этих препаратов растительные жиры и фосфолипиды, содержат значительное количество незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидиновой), которые выполняют исключительно важную роль в метаболических процессах, составляют постоянные структурные элементы клеточных мембран (мембранные липиды) и являются предшественниками тканевых гормонов – простагландинов. В состав растительных эмульгирующих жиров входят жирорастворимые витамины А, Д, Е, К.

Длительное время введение липидов в парентеральном питании рассматривалось исключительно как средство обеспечения энергии и корреляции дефицита незаменимых жирных кислот. По своему физиологическому и фармакологическому действию поступление их более значимо, чем обеспечение организма энергией. Ненасыщенные жирные кислоты являются структурными компонентами всех клеточных мембран и способствуют восстановлению их структур, проницаемости и осмотической резистентности. Кроме того, они как предшественники простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов играют важную роль в восстановлении метаболической и газообменной функций легких, обеспечивают транспорт липидов, являются модуляторами иммунных процессов. В связи с этим в настоящее время жировые эмульсии рассматриваются как источники эссенциальных липидов для организма и как незаменимые компоненты парентерального питания.

Размер частиц диспергированного масла в эмульсиях во много раз меньше диаметра эритроцитов (7-8 мкм). Основная масса частиц в жировых эмульсиях имеет размер 0,5 – 1,0 мкм, т.е. соответствует размерам хиломикронов крови. Благодаря мелкодисперсности и изоосмолярности жировые эмульсии не раздражают стенку вены и даже уменьшают раздражающее действие других веществ.

Включение жиров в парентеральное питание имеет ряд преимуществ:

- Сокращение суммарного объема инфузии для достижения необходимого потребления энергии.
- Улучшение утилизации субстратов и снижение риска гипергликемии.
- Обеспечение организма незаменимыми жирными кислотами.

Эмульсии для парентерального питания применяются в клинической практике уже более 40 лет, пройдя сложный путь развития.

В настоящее время жировые эмульсии подразделяют не несколько типов:

1. Стандартные – жировые эмульсии на основе длинноцепочечных триглицеридов (Интралипид, липовеноз и др.).
2. Физические смеси эмульсий средне- и длинноцепочечных триглицеридов (Липовеноз МСТ/ЛСТ, липофундин и др.).
3. Жировые эмульсии на основе оливкового/соевого масел (СМОФ-липид, Омегавен) и структурированных липидов (Структолипид). СМОФ-липид является усовершенствованным вариантом жировых эмульсий, в котором оптимизирован и хорошо сбалансирован состав жирных кислот. Структурированные триглицериды содержат сбалансированное соотношение средне- и длинноцепочечных триглицеридов и меньшее количество октаеновой кислоты, поэтому более безопасны, чем физические смеси.

Для стабилизации жировых эмульсий в их составы вводят ПАВ, которые образуют вокруг жировых микрокапель молекулярные слои, ориентированные гидрофобными (липофильными) радикалами к жиру и гидрофильными к водной фазе. Так создаются структуры, известные под названием *липосом*. Такое раздвоение придает фосфолипидным молекулам свойство самопроизвольно образовывать в воде мембраны, которые представляют собой двойной слой липидных молекул, обычно называемый липидным бислоем.

Для практического применения липосом исключительно важна их способность включать в себя и удерживать вещества различной природы – от неорганических ионов и низкомолекулярных органических соединений до крупных белков и нуклеиновых кислот. Вещество, находящееся в липосоме, защищено ее мембраной от действия неблагоприятных факторов, а с другой стороны – та же мембрана не позволяет превысить допустимую концентрацию вещества в биожидкостях организма. Липосома в данном случае выполняет роль хранилища (микрорезервуара), из которого препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение требуемого промежутка времени. Поэтому эмульсии для парентерального питания можно отнести к лекарственным формам третьего поколения.

Липосомы получают из природных липидов, поэтому они нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биodeградируемые под действием обычных ферментов, присутствующих в организме.

Состав эмульгатора подбирается в зависимости от состава эмульсии и концентрации нейтральных липидов, которые содержат фосфатидилхолин,

сфингомиелин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин. Наиболее часто в качестве эмульгаторов применяют фосфолипиды, выделенные из яичного желтка, мозга крупного рогатого скота, подсолнечника, сои.

Фосфолипиды практически не проявляют фармакологического действия, но являются полезными для организма фосфорсодержащими энергетическими соединениями. Выполняя функцию стабилизатора, они являются одновременно и нужными веществами для ослабленного организма больного.

Кроме фосфолипидов растительного и животного происхождения возможно применение и других эмульгаторов: неионные ПАВ (блок-сополимеры пропилен- и этиленоксида, эфиры полиоксиэтилена и сорбитана), производные холевой кислоты, высших жирных кислот (олеиновой, стеариновой пальмитиновой и др.) или их физиологически приемлемые соли, аминокислоты, лецитин, некоторые ВМС (альбумин, декстран, желатин) и т.п.

Обязательным условием является отсутствие в составе эмульгаторов веществ с высокой гемолитической активностью, которые образуют малоактивный комплекс с протромбином, что в свою очередь приводит к снижению скорости взаимодействия активной протромбиназы с протромбином и, следовательно, к замедленному образованию продукта активации – тромбина. Активность тромбина снижается, а это приводит к замедлению воздействия тромбина с фибриногеном и замедлению образования мономерного фибрина.

Антигемолитические эмульсии. Исследования фосфатидилэтаноламина яичного желтка показали, что он способен задерживать гемолиз эритроцитов. Создание на его основе липидной эмульсии позволяет предотвратить специфический иммунный гемолиз эритроцитов. Однако созданные до настоящего времени препараты задерживают гемолиз лишь на 40-60%. Максимально высоким эффектом обладают препараты, содержащие не менее 60-65% фосфатидилэтаноламина. Жировые эмульсии, созданные на его основе укрепляют мембрану эритроцитов, инактивируют комплемент сыворотки крови и задерживают гемолиз на 95-100%. Одним из препаратов этой группы жировых эмульсий является «Аминофосфатид», который содержит до 3% фосфолипидов, среди которых: 60-65% фосфатидилэтаноламина, 20-30% фосфатидилхолина, 10-20% сфингомиелина и цереброзид. Препарат апирогенен, безвреден и применяется внутривенно при лечении гемолитических явлений различной этиологии.

Технологический процесс получения эмульсий для парентерального питания существенно не отличается от общей технологической схеме производст-

ва инфузионных препаратов и осуществляется в помещениях с классом чистоты не ниже С.

Оптимальный размер частиц эмульсий для парентерального питания (не более 0,8-1 мкм) получают с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования.

Сложным вопросом технологии жировых эмульсий являются вопросы их стерилизации (кроме эмульсий, полученных методом ультразвукового диспергирования). В настоящее время основным способом стерилизации является термическая обработка, однако это приводит к окислению фосфолипидов и триглицеридов, что снижает устойчивость жировых эмульсий при хранении. Более прогрессивным методом стерилизации является ультрафильтрация через различные мембранные ультрафильтры.

К настоящему времени определился довольно однотипный, не только в качественном, но и в количественном отношении состав жировых эмульсий для парентерального питания: фракционированное и специально очищенное растительное масло (соевое, подсолнечное, оливковое и др.) – 10-20%, фракционированные фосфолипиды (соевые, яичные) – 1,2%, углеводная добавка для обеспечения изотоничности (глицерин, ксилит, сорбит) и вода для инъекций. В эмульсии вводят также токоферолы и метионин для достижения антиоксидантного эффекта и улучшения утилизации жира.

Фармацевтической промышленностью зарубежных стран выпускаются и широко используются в лечебной практике такие препараты жировых эмульсий для парентерального питания, как «Интралипид» (Швеция), «Липофундин», «Липовеноз» (Германия, Финляндия), «Венолипид» (Япония), «Липозин» (США) и другие. Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает препарат «Липидин», который представляет собой 20% эмульсию подсолнечного масла, стабилизированную 1% растительным фосфатидилхолином.

Дальнейшее совершенствование жировых эмульсий привело к появлению новых типов эмульсий для парентерального питания – СМОФ-липид, Структолипид, Омегавен и др.

Особую группу составляют жировые эмульсии, содержащие различные лекарственные вещества в липосомах, способные доставлять препараты в определенные органы и ткани – «ультраэмульсии». Они способны проходить через гематоэнцефалический барьер, избирательно накапливаться в глиобластоме и

саркоме (например, жирорастворимый цитостатик), с их помощью можно доставлять в ткани транквилизаторы, витамины и другие лекарственные вещества.

Разработка и приготовление жировых эмульсий для парентерального питания, отличающихся сверхвысокой дисперсностью, сохраняющихся годами, нетоксичных, апиrogenных, пригодных для внутривенного введения в больших дозах (до 200 г жира в сутки для взрослого человека) представляет весьма сложную и ответственную задачу. Жировые эмульсии для парентерального питания на сегодняшний день самые сложные по своей физико-химической природе препараты в трансфузиологии.

В то же время нельзя не учитывать, что ввиду своих физико-химических особенностей эти препараты весьма уязвимы к всевозможным неблагоприятным механическим, физическим и другим воздействиям, таким как длительное хранение при комнатной температуре, замерзание, частые взбалтывания, воздействие солнечного света и т.п., которые могут привести к нарушению их стабильности и накоплению продуктов окисления – перекисей, альдегидов, кетон-ов, что отрицательно отражается на их безвредности.

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.

Использование липидных лечебных эмульсий расширяет арсенал лечебных препаратов из природного сырья. Поиски новых лекарственных средств в этом направлении является актуальным.

Инфузионные эмульсии на основе перфторуглеродов. Изучение полностью фторированных органических перфторуглеродов (ПФОС) началось в 70-х годах прошлого столетия после опубликования работ Кларка, Гейера, Голлана, Наито, Словитера и Якоямы. Эти соединения обладают рядом необычных свойств, среди которых наиболее привлекательны химическая инертность и

способность растворять значительные количества газов при нормальном давлении – до 50 об.% кислорода и до 190 об.% углекислого газа. В силу этого ПФОС стали претендовать на роль уникальных переносчиков кислорода, на основе использования которых оказалось возможным предложить отличные от традиционных методы искусственной оксигенизации клеток, изолированных органов, целого организма и разработать новые подходы к проблеме обеспечения газообмена в живых системах.

Создание трансфузионных сред, способных осуществлять транспорт кислорода и углекислого газа в большей степени, чем традиционные кровезаменители, крайне важно для многих направлений клинической медицины. Интерес к искусственным газотранспортным препаратам связан не только с опасностью, недостатками или нехваткой донорской крови и ее компонентов, но и с ростом числа ситуаций, когда требуется большое количество донорской крови (стихийные бедствия, транспортные и промышленные аварии, региональные военные конфликты и т.п.), и когда наблюдается дефицит времени для оказания первой медицинской помощи пострадавшим. Такие препараты также необходимы для длительной консервации органов, предназначенных для пересадки, при лечении анемии, гемофилии и даже СПИДа.

На сегодня существуют два основных направления создания искусственных газоносителей – кровезаменителей:

1. Первое – на основе использования природных кислородопереносящих белков (в основном модифицированного гемоглобина из эритроцитов крови) прошло длительный путь развития и только к настоящему времени достигло клинических испытаний. Такие препараты должны обеспечивать газотранспорт на уровне свежезаготовленной донорской крови в острый период после кровопотери на срок не менее 10-20 часов, не оказывать повреждающего действия на организм, обладать достаточно длительным сроком хранения (2-3 года). К настоящему времени к этим требованиям приближаются следующие препараты на основе модифицированного гемоглобина:

– полигемоглобин, разработанный "Нортфилд Лэборэториз" (США), где уже приступили к созданию крупномасштабного производства;

– модифицированный гемоглобин, разработанный "Бэкстэр" (США), и уже разрешенный FDA для клинических испытаний;

– модифицированный гемоглобин "Гемоксан", разработанный в НИИ переливания крови ГНЦ РАМН (Россия), прошедший фазу экспериментального изучения и биологических испытаний;

– препарат "Геленпол", разработанный в ИВС РАН совместно с РосНИИ-ГиТ (Россия).

2. Второе направление, основой которого являются синтетические – перфторорганические соединения (ПФОС) – существенно отличается от первого, т.к. в данном направлении не требуется забора донорской крови для получения эритроцитов с последующим выделением гемоглобина. В «искусственной крови», полученной с помощью перфторорганических эмульсий, нет природных компонентов, а в качестве сырья используются соединения, получаемые химическим путем. Данное направление, по мнению ряда специалистов, является более перспективным.

Использование искусственных кровезаменителей на основе ПФОС имеет принципиальные преимущества перед донорской кровью:

- отсутствие проблем, связанных с групповой, подгрупповой несовместимостью и другими фактами;
- отсутствие иммунологического конфликта;
- отсутствие проблемы передачи вирусного гепатита, возбудителей СПИДа и других инфекций;
- длительное время циркуляции в кровеносном русле пациента с сохранением газотранспортной функции;
- крайне высокие скорости растворения и выделения газов;
- при длительном хранении не ухудшается газотранспортная функция;
- возможность организации массового производства.

К применению перфторуглеродных эмульсий до недавнего времени относились предвзято, поскольку первый коммерческий препарат – Флюозол-DA (Green Cross Corp., Japan), обеспечивал удовлетворительную консервацию органов, но недостаточную газотранспортную эффективность. Ситуация существенным образом осложнилась, когда обнаружилась высокая реактогенность препарата у лиц европеоидной расы. В итоге Флюозол-DA зарегистрирован не был. В настоящее время проходит клиническую апробацию еще ряд препаратов второго поколения – Oxugent и Imagent (Alliance Pharmaceutical Corp., USA).

В настоящий момент единственным в мире препаратом на основе перфторуглеродных соединений, разрешенным к клиническому применению, явля-

ется Перфторан. Препарат обладает газотранспортными, гемодинамическими, мембраностабилизирующими, реологическими, диуретическими, кардиопротекторными и сорбционными свойствами. В состав перфторана входят перфтордекалин, быстровыводящиеся липофильные перфторуглероды, перфторметилциклогексилпиперидин и медленно выводящиеся перфторированные третичные амины.

Перфторан представляет собой перфторуглеродную прозрачную эмульсию для инфузий с размером частиц в диапазоне 0,065 – 0,07 мкм и pH 7,2-7,8. Благодаря голубому оттенку, перфторан в СМИ более известен под названием «голубая кровь».

Он совместим с донорской кровью, растворами альбумина, декстрозы, антибиотиков, плазмозамещающими растворами, имеющими в основе электролитный состав и не поддерживающими коллоидно-осмотическое давление. Растворы, которые влияют на коллоидно-осмотическое давление (препараты декстрана и гидроксиэтилкрахмала), полиглюкин, реополиглюкин способствуют резкому укрупнению среднего размера частиц эмульсии и изменяют ее биологические и физико-химические свойства.

Препарат хранят в замороженном состоянии при температуре от $(-4)^{\circ}\text{C}$ до $(-18)^{\circ}\text{C}$, в размороженном виде хранят при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ не более двух недель. Предназначен для капельного или струйного внутривенного введения.

Основной проблемой при разработке препарата явилось получение стабильной многокомпонентной ультраэмульсии для парентерального применения. ПФОС не растворимы в воде и других жидкостях, поэтому их можно вводить только в виде эмульсий с субмикронным размером перфторуглеродных частиц, покрытых слоем эмульгатора. Для решения поставленной задачи был разработан новый способ получения эмульсии, защищенный патентом.

Наиболее распространенные технологии получения эмульсий подобного рода основаны на использовании ультразвука или гомогенизации под высоким давлением. Для промышленного производства перфторана предпочтение отдали гомогенизационному способу, который позволяет получать эмульсию с лучшими физико-химическими характеристиками.

В предлагаемом способе был выбран комбинированный режим давления при эмульгировании. При гомогенизации эмульсии под высоким давлением (700-1000 атм.) был открыт эффект, при котором эмульгирование необходимо прерывать до того момента, пока не начинается процесс вторичного укрупне-

ния частиц, и продолжать гомогенизацию эмульсии уже при «среднем» давлении (400-490 атм.), когда осуществляется мягкое «доведение» эмульсии до среднего размера частиц (0,03-0,05 мкм). При этом доля частиц с минимальным диаметром (до 0,01 мкм) достигает 87%, а доля частиц максимального диаметра (свыше 0,20 мкм) составляет 0,3%.

Уменьшение среднего размера частиц эмульсии до 0,03-0,04 мкм (диаметр частиц уменьшен на 33-50%) позволяет хранить эмульсию при комнатной температуре (20°C) в течение одного месяца, так как укрупнение при хранении происходит всего лишь до среднего размера 0,11-0,12 мкм. Кроме того, чем меньше средний размер частиц эмульсии при внутривенном введении, тем лучше реологические свойства натуральной крови и больше площадь газообмена. Так, например, в 400 мл перфторуглеродной эмульсии со средним размером частиц 0,07 мкм частицы имеют общую площадь газообмена в 45000 м², при этом общая площадь газообмена у всех эритроцитов в крови с их средним размером 7 мкм на порядок меньше и составляет 3500 м². Это приводит к увеличению процесса переноса кислорода между частицами эмульсии и организмом за счет большей поверхности газообмена, что является важнейшим фактором в обеспечении организма кислородом, поскольку субмикронные частицы со средним размером 0,03-0,04 мкм легко проникают туда, куда не может проникнуть эритроцит, размеры которого в 200 раз больше.

В предлагаемом способе экспериментально определен температурный режим эмульгирования, который оказывает существенное влияние на укрупнение частиц эмульсии и упрощена схема гомогенизационной системы, что сокращает время производства эмульсии. Стерильность эмульсии обеспечивают ультрафильтрацией и асептическими условиями производства.

В результате удастся получать субмикронный, стабильный, многокомпонентный, монодисперсный по размеру частиц препарат, что гарантирует безопасность его применения за счет снижения реактогенных свойств эмульсии.

Развитие данного направления в СССР стало возможным благодаря успешным исследованиям в области химии перфторуглеродов, проведенным под руководством академика И.Л. Кнунянц. Изучение их медицинского применения в биологических экспериментах началось по инициативе проф. Ф.Ф. Белоярцева и З.А. Чаплыгиной. В конце 70-х годов прошлого столетия в Институте биофизики АН СССР Ф.Ф. Белоярцев с сотрудниками впервые выполнили работы

по длительной внеклеточной оксигенизации с помощью фторуглеродных оксигенаторов и создали заменитель человеческой крови – перфторан.

Препарат прошел все стадии клинических испытаний, получил в 1996 году регистрационное удостоверение и лицензию МЗ Российской Федерации на серийное производство. Способ получения и состав Перфторана защищены Международным патентом на изобретение.

После открытия Перфторана во всем мире ведутся исследования по разработке препаратов, содержащих перфторуглероды. Это препараты ученых Японии, Англии и США – «Имагент», «Флюозол-ДА», «Перфукол», «Оксигент», «Перфлюброн». Но в отличие от Перфторана, в составы этих аналогов включено высокое количество свободных атомов фтора, что неблагоприятно влияет на организм человека и поэтому они не могут широко применяться в клинической практике.

При сравнительном изучении Перфторана и его зарубежных аналогов было выявлено существенные отличия:

- Препарат обладает в 3 раза большей динамической кислородной емкостью, чем американская эмульсия Охугент и в 1,5 раза большей по сравнению с японским препаратом Флюозол-ДА.
- Концентрация свободных ионов фтора в эмульсиях Охугент и Fluosol-DA в 77 и 21 раз соответственно выше, чем в Перфторане.
- Средний размер частиц в эмульсиях Охугент (0,16 мкм) и Fluosol-DA (0,22 мкм) значительно превышает таковой в эмульсии Перфторан (0,04-0,07 мкм), что отрицательно влияет на эффективность.

Американские ученые провели всестороннюю экспертизу «русского» перфторана и признали его в настоящее время лучшим в мире.

Универсальный заменитель человеческой крови – перфторан в отличие от настоящей «алой жидкости» можно хранить сколь угодно долго и транспортировать без ущерба для качества лекарственного средства. По некоторым показателям он даже превосходит обычную кровь, что обеспечит ему перспективное будущее.

Сегодня на разных стадиях разработки находятся улучшенные аналоги Перфторана: препарат ФТОРАН (Перфторан-плюс) успешно прошёл клинические испытания, новые перфторуглеродно-жировые эмульсии третьего поколения ФТОРАН-Липид и низкоконцентрированные (5-10%) препараты из серии наноэмульсий – фторанов – с коллоидным серебром для наружного и косметического применения, биологически-активные пищевые добавки и т.д. На основе

эмульсии Перфторана создана кислородная косметика компании Faberlic, обладающая уникальным свойством доставки кислорода в глубокие слои кожи. Микроэмульсия Аквафтэм обладает непревзойденным регенерирующим, восстанавливающим и омолаживающим действием.

Исследования последних лет показывают, что химически инертные ПФОС могут оказывать непосредственное влияние на биологические системы, и это не может быть объяснено лишь способностью перфторуглеродов транспортировать газы. Известно, что ПФОС обладают сродством к фосфолипидам – важнейшим компонентам клеточных мембран. Экспериментально доказана возможность гидрофобного взаимодействия ПФОС с мембраной и последующими конформационными изменениями в ней.

Высокая энергонасыщенность и ультрадисперсность перфторуглеродных частиц, приводит к особым свойствам и ставит их в особую переходную область (10^{-8} м) рядом с коллоидным (10^{-9} м) и молекулярным (10^{-10} м) состоянием вещества. Это особенное состояние перфторуглеродных дисперсных наносистем проявляется в их высокой биологической активности, в реакционной способности, в физическом взаимодействии с любыми веществами и газами.

К настоящему времени достигнуты впечатляющие успехи в разработке и применении кровезаменителей. Имеются сообщения о сотнях пациентов, которым вместо крови вводили фторуглеродные эмульсии из-за отсутствия необходимой группы крови или специфики хирургической операции. Благодаря кровезаменителям открыты новые направления в лечении инфаркта миокарда, нарушения кровообращения мозга, ожогов, отравления угарным газом, в исследовании организма, их используют для сохранения изолированных органов и тканей, при очистке крови вне организма.

В заключение необходимо отметить, что использование ПФОС для медико-биологического назначения в качестве *перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий с газотранспортной функцией*, является не главным фактором. Сегодня, сознавая, что перфторэмульсии это универсальные наноносители, способные проникать и активно влиять на любые участки организма и отдельного органа, транспортировать на своей поверхности не только любой газ и органические соединения, но и механические частицы, маркеры, активные фармакологические элементы, действующие активные вещества и т.д., необходимо по-другому взглянуть на использование этой сложной многофункциональной системы под названием – *перфторуглеродные эмульсии*, состоящие из дисперс-

ной фазы – перфторуглеродных наночастиц и дисперсной среды – структурированных водных кластерных систем, для более эффективного и нетрадиционного их применения.

20.13. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жидкие лекарственные средства для парентерального применения обычно контролируют по следующим показателям качества: описание, идентификация, прозрачность, цветность, рН, сопутствующие примеси, извлекаемый объем, стерильность, пирогенны или бактериальные эндотоксины, аномальная токсичность, механические включения, количественное определение действующих веществ и антимикробных консервантов.

Для жидких лекарственных средств для парентерального применения в виде вязких жидкостей дополнительно контролируют плотность.

Для жидких лекарственных средств для парентерального применения в виде суспензий дополнительно контролируют размер частиц, однородность содержания (в случае суспензий в однократных контейнерах), устойчивость суспензий.

В порошках для инъекций или внутривенных инфузий дополнительно контролируют: время растворения, потеря в массе при высушивании, однородность содержания или однородность массы.

Для проведения испытаний «Прозрачность», «Цветность», «рН» при контроле порошков для инъекций или внутривенных инфузий используют раствор лекарственного средства в том же растворителе и в той же концентрации, которые указаны в инструкции для применения, если нет других указаний в отдельной статье.

В инфузионных препаратах дополнительно контролируют осмолярность, реактогенность (для высокомолекулярных растворов), специфические примеси (конкретно указываемые), сопутствующие (посторонние) примеси, тяжелые металлы, правильность упаковки и маркировки.

Во время технологического процесса производства ПЛС обязательно проводят промежуточный (пооперационный) контроль качества, т.е. после каждой технологической операции или стадии проводится бракераж контейнеров с лекарственным средством, не отвечающих определенным требованиям. Так, после растворения (изотонизации, стабилизации и т.д.) лекарственного веществ-

ва, контролируется качественный и количественный состав, pH раствора, плотность и др.; после фильтрации раствора – отсутствие механических включений, во время наполнения – периодически проверяется объем наполнения сосудов и т.д. По окончании основных этапов технологического процесса проводится стандартизация ПЛС по всем показателям соответствующей АНД.

Прозрачность. Растворы должны быть прозрачными (ГФУ, изд. 1, п.2.2.1) по сравнению с водой или соответствующим растворителем, если нет других указаний в отдельной статье.

Цветность. Окраску лекарственных средств для парентерального применения определяют путем сравнения с эталонами в соответствии с требованиями статьи «Определение степени цветности жидкостей» (ГФУ, изд. 1, п.2.2.2) или по указанию АНД.

Извлекаемый объем. Определение проводят в соответствии с требованиями статьи «Извлекаемый объем» (ГФУ, изд. 1, п.2.9.17). Фактический объем наполнения сосудов должен быть больше номинального, чтобы обеспечить нужную дозу при наполнении шприца.

Однородность содержания. Порошки для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств, а также однократные суспензии для инъекций должны отвечать требованиям статьи «Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства» (ГФУ, изд. 1, п.2.9.6), если нет других указаний в АНД. Данное испытание не требуется для поливитаминных препаратов и препаратов, содержащих микроэлементы.

Стерильность. Испытание на стерильность проводят, используя метод мембранной фильтрации или метод прямого посева (ГФУ, изд. 1, п.2.6.1), с инкубацией на специальных тест-средах образцов каждой серии продукции. Определению стерильности подвергают контейнеры с лекарственным средством каждой серии, одновременно подвергавшиеся стерилизации в одном стерилизующем аппарате. При выраженном антимикробном действии лекарственных средств, а также для продукции, разлитых в сосуды более 100 мл, используют метод мембранной фильтрации.

Пирогены. Испытание на наличие пирогенов должны подвергаться все лекарственные средства для парентерального применения независимо от дозы, объема и путей введения, используемых в клинике. Испытания проводят в соответствии с требованиями статьи «Пирогены» (ГФУ, изд. 1, п.2.6.8) или «Бактериальные эндотоксины» (ГФУ, изд. 1, п.2.6.14). Если указано испытание на

бактериальные эндотоксины, то испытание на пирогены не проводят, если отсутствуют другие указания в АНД.

Аномальная токсичность. Испытания проводят в соответствии с требованиями статьи «Аномальная токсичность» (ГФУ, изд. 1, п.2.6.9).

Обязательным испытаниям на пирогены и аномальную токсичность подлежат лекарственные средства для парентерального применения в тех случаях, когда их производство не проводят в соответствии с требованиями НПП, установленными в Европейском Сообществе, если нет других указаний в АНД:

- парентеральные препараты, вводимые в центральную нервную систему и внутриартериально;
- парентеральные препараты, вводимые внутривенно, если объем их одноразовой дозы составляет 1 мл и более;
- парентеральные препараты, вводимые любым другим путем, если объем их одноразовой дозы составляет 5 мл;
- парентеральные препараты природного происхождения (из тканей человека, животных, растений или иного природного сырья), а также препараты, получаемые методами микробиологического синтеза и генной инженерии, антибиотики, ферменты, препараты крови, лизаты белков, аминокислоты.

Механические включения. Испытания проводят в соответствии с требованиями статьи «Механические включения» (ГФУ, изд. 1, п.2.9.19-2.9.21) путем просмотра сосудов на черном и белом фоне при освещении 60 Вт. На черном фоне проверяются прозрачность и наличие видимых механических включений – стеклянная пыль, волокна фильтрующих материалов, нерастворенные частицы лекарственного вещества и т.д.; на белом – изменение цветности раствора, отсутствие механических включений черного цвета и целостность стеклянного контейнера. Метод имеет недостатки: субъективизм контролируемого – острота зрения, опыт работы, усталость контролера и т.д. Допустимая ошибка метода составляет до 30%.

Для более объективной оценки качества раствора по этому параметру были разработаны и применяются другие методы:

- визуально-оптические, основанные на использовании проекторов, систем увеличительных линз, поляризационного света и т.д.

- оптические, основанные на автоматической регистрации фотоэлементами поглощения или рассеивания проходящего света и сравнения с эталонным образцом, занесенным в память компьютера (рис.20.32);
- мембранно-микроскопические;
- проточные методы.

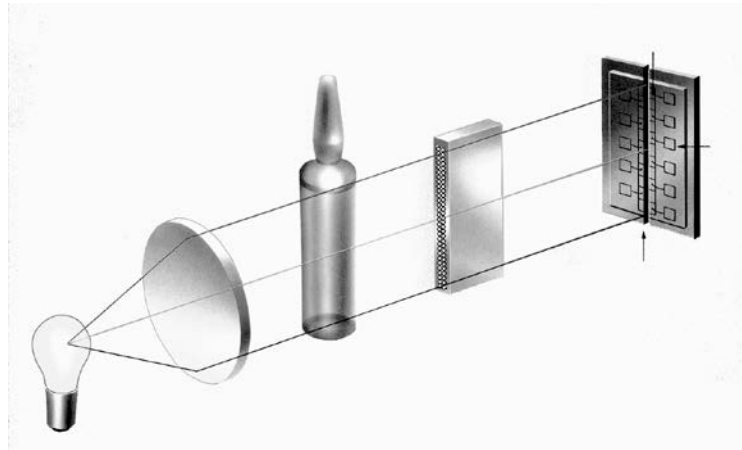


Рис. 20.32. Принцип действия машины для автоматического контроля механических включений

В настоящее время за рубежом определение этого параметра качества парентерального раствора максимально автоматизировано. Машины для автоматической проверки объема и механических включений производительностью до 300 ампл./мин. входят в состав автоматических линий ампулирования.

Устойчивость суспензий и другие показатели. Суспензии для парентерального применения после встряхивания до получения однородной суспензии должны сохранять однородность в течение 5 минут, если в АНД нет других указаний. Размер частиц контролируют по методикам, указанным в АНД. Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу №0840, если нет других указаний в АНД.

Количественное определение. Содержание определяемых веществ в жидких лекарственных средствах для парентерального применения выражают в граммах или миллиграммах в 1 мл препарата, если нет других указаний в АНД.

Содержание определяемых веществ в порошках для инъекций или внутривенных инфузий в однократных контейнерах выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) в одной дозе, если нет других указаний в АНД.

После получения удовлетворительных результатов контроля контейнеры с ПЛС маркируют и упаковывают.

20.14. МАРКИРОВКА И УПАКОВКА

В настоящее время на фармацевтических предприятиях для нанесения маркировки на контейнеры с ПЛС используется несколько методов:

- краской глубокой печати;
- тонкодисперсной струей (капле-струйной маркировкой);
- наклеиванием самоклеющихся этикеток;
- рельефным тиснением на полимерные контейнеры.

Нанесение надписи на ампулы краской глубокой печати производят на полуавтоматах типа АП20МК Мариупольского ЗТО (рис. 20.33.). В бункер 7 загружают ампулы и барабаном подачи 8 направляют к офсетному цилиндру 6, на котором нанесены буквы и цифры надписи, вдавленные в виде углубления в 40-50 мкм. Формный цилиндр 5, вращаясь в ванне с быстровысыхающей краской; подает ее на офсетный цилиндр. Избыток краски с помощью ракеля 4 и регулирующего устройства снимается с поверхности офсетного цилиндра и остается в углублениях надписи. При контакте надпись наносится на ампулу, быстро высыхает и ампулы передаются на упаковку.

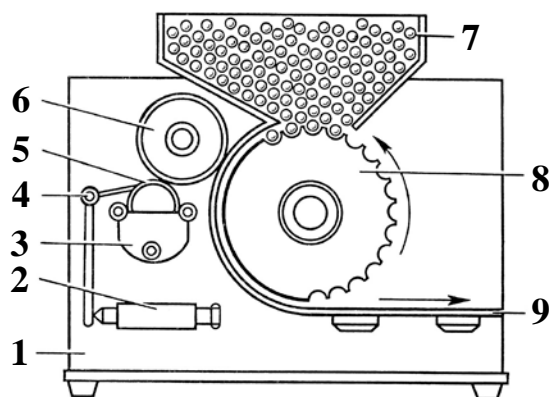


Рис.20.33. Устройство полуавтомата для маркировки ампул:

1 – корпус; 2 – регулирующее устройство; 3 – ванна; 4 – ракель; 5 – формный цилиндр; 6 – офсетный цилиндр; 7 – бункер; 8 – барабан подачи ампул; 9 – направляющие

Этот способ маркировки ампул имеет определенные недостатки. С увеличением количества влаги в воздухе нестабильность и время высыхания краски повышается. Сезонное использование этого метода малоэффективно (весной и осенью на этих стадиях возникают задержки, поскольку повышается число бракованных ампул). Они заново перебиваются, сушатся, а это связано с определенными затратами труда и времени. Кроме того, в последнее время увеличились

попытки фальсификации препаратов, поскольку краска глубокой печати легко смывается спиртом.

Для устранения перечисленных недостатков французской фирмой «Imaje S.A.» был разработан новый метод нанесения надписи на ампулы – капле-струйным маркиратором с помощью специальных быстросохнущих чернил. Производительность автомата до 15000 ампул в час. Нанесение надписи на ампулы производится на пути движения ампул в гнездах барабана при подведении к печатному устройству, который наносит на корпус ампулы название препарата, его концентрацию, номер серии и объем. Ампулы с нанесенной надписью поступают на упаковку.

Наиболее оптимальным методом маркировки ампул и флаконов следует считать наклеивание самоклеющихся этикеток с помощью специальных автоматов производительностью 400 – 450 этикеток/мин. (72 – 90 тыс./час), использующих различный формат этикеток (минимальная высота – 10 мм, максимальная – 60 мм). Такие автоматы выпускаются различными фирмами Италии, Германии, Англии и др.

Маркировка должна содержать наименование препарата, его концентрацию и количество, номер серии, способ введения, апирогенный или свободный от эндотоксинов, состав препарата (для многокомпонентных), осмоляльность или осмолярность (для инфузионных препаратов), срок годности; условия хранения. В некоторых случаях допускаются предупредительные надписи («Стерильно», «Для детей», «Не допускать замораживания!» и т.д.).

Защиту упаковок ПЛС от возможных подделок гарантирует нанесение маркировки на полимерные контейнеры методом рельефного (горячего) теснения.

После нанесения печати или этикетировки контейнеры с ПЛС передаются для вторичной упаковки. Упаковка ампул и флаконов может осуществляться в контурно-ячейковую тару из полихлорвиниловой пленки и фольги, картонные пачки или коробки по 1, 5 или 10 штук. Более подробно принципы работы упаковочных автоматов или линий по упаковке во вторичную и групповую тару описаны в главе «Технология упаковки лекарственных средств».

В заключение следует отметить, что создание новых лекарственных средств парентерального назначения и разработка современных технологий и производственного оборудования, отвечающих мировым стандартам, является весьма сложной и ответственной задачей отечественной фармации.

ГЛАВА 21. ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Среди широкого ассортимента лечебных средств, используемых современной научной медициной, лекарственные формы для глаз занимают особое место, а их производство является предметом самостоятельного раздела фармацевтической технологии. Это объясняется, как уникальными особенностями органа зрения человека (своеобразие строения и свойств), так и специфическими механизмами всасывания, распределения и взаимодействия лекарственных веществ с различными тканями и жидкостями глаза.

Ранимость глазных тканей, огромное число заболеваний органа зрения человека (абсцессы века и глазницы, аниома, блефарит, глаукома, трахома, катаракта и целый ряд других заболеваний), социальная составляющая (исключительная роль глаза в обеспечении трудоспособности и качества жизни) – обусловили необходимость создания и постоянного совершенствования препаратов, применяемых в офтальмологической практике.

Не менее важной является задача создания простой, удобной, эстетической, информативной и экономически рентабельной упаковки для глазных лекарственных средств, позволяющей в течение длительного времени сохранять их в стерильном и химически неизменном состоянии, а в момент использования обеспечивать удобство и простоту введения препарата.

21.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ТРЕБОВАНИЯ К НИМ

Согласно определению Фармакопей ведущих стран мира, **глазные лекарственные средства** представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые препараты, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и/или конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок.

Офтальмологические лекарственные средства классифицируют на:

- Глазные примочки
- Глазные капли
- Глазные спреи
- Глазные мягкие лекарственные средства
- Глазные вставки

Кроме того, к ним могут быть отнесены:

- офтальмологические инъекции, которые подразделяют на:
 - а) *субконъюнктивальные* инъекции, вводимые в конъюнктивальный мешок, при которых лекарственное вещество диффундирует через склеру в глаз;
 - б) *ретробульбарные* инъекции, вводимые за глазное яблоко;
- мази для век, которые предназначены для применения на внешнюю сторону глазного века;
- 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 исследований глаза.

В настоящее время требования к препаратам, применяемым в офтальмологической практике, значительно возросли. Современные фармацевтические кодексы, спецификации различных стран, Государственная фармакопея не делают существенных различий между лекарствами для лечения заболеваний глаз и парентеральными препаратами. И те, и другие должны быть в максимальной степени освобождены от механических и микробных загрязнений.

Лекарственные средства для глаз должны быть: стерильные; стабильные; изотоничные (осмолярные или осмоляльные); содержать точную дозировку лекарственного вещества; не иметь видимых невооруженным глазом механических загрязнений; некоторые должны обладать пролонгированным действием; удобные в применении.

Принципы стерильности и стабильности. Необходимость изготовления препаратов для лечения глаз в асептических условиях обусловлена тем, что они, как правило, наносятся на конъюнктиву больного глаза. В норме слезная жидкость содержит лизоцим (по современной классификации ферментов называемый мукомидазой), обладающий способностью лизировать микроорганизмы, попавшие на конъюнктиву. Однако при многих глазных заболеваниях содержание лизоцима в слезной жидкости снижается и глаз оказывается недостаточно защищенным от воздействия микроорганизмов, поэтому применение нестерильных лекарств может привести к тяжелым последствиям, иногда даже к потере зрения.

Проблемы предотвращения микробной контаминации лекарственных средств для глаз связаны еще и с тем, что в этих лекарствах создаются благоприятные условия для размножения микроорганизмов. Степень риска обсе-

нения лекарств зависит от многих факторов, таких как: наличие патогенной микрофлоры в воздухе производственного помещения, нарушения режимов стерилизации, условий применения и т.д. Микробная контаминация недопустима не только из санитарно-гигиенической точки зрения, но и с позиции сохранения химической стабильности лекарств, поскольку загрязнение микроорганизмами ускоряет разложение препарата и приводит к их непригодности в результате различных реакций (окисления, восстановления, полимеризации и др.). В связи с этим условия проведения технологического процесса производства глазных лекарственных средств и все подготовительные операции должны быть такими, как и во время изготовления других стерильных лекарственных препаратов. Современные требования к производству стерильной продукции с учетом принципов и правил надлежащей производственной практики (GMP) приведены в главе 20.

Особо возрастает роль асептических условий при изготовлении глазных лекарственных средств, не подлежащих термической обработке, содержащих термолабильные лекарственные вещества (спреи, гели, суспензии и др.). При нагревании в них резко усиливаются процессы рекристаллизации, флокуляции и коалесценции. Соблюдение правил асептики – единственный способ обеспечения должного качества выпускаемых лекарств.

На практике это достигается тем, что термолабильные вещества, взвешенные в асептических условиях, растворяют в предварительно простерилизованном растворителе или в основе для мази в стерильном реакторе, добавляя при необходимости консерванты и стабилизаторы. Для гарантирования стерильности некоторые растворы фильтруют через фильтры, задерживающие микроорганизмы. Наполнение первичной тары и укупоривание также следует проводить в асептических условиях. Эти манипуляции осуществляются в специальных стерильных блоках, модулях, боксах, в которых степень чистоты отвечает классу А или В.

Глазные лекарственные препараты, содержащие термостабильные вещества, готовят в производственных помещениях класса С или Д с обязательной стерилизацией (термической или газовой) в конечной упаковке.

Лекарственные вещества, используемые в составе глазных капель, по их устойчивости при стерилизации можно классифицировать на следующие группы, водные растворы которых:

- не выдерживают тепловой стерилизации (антибиотики, дезоксирибонуклеаза, лидаза, колларгол, протаргол, серебра нитрат, трипсин, химопсин, этакридин, физостигмин и др.);
- выдерживают стерилизацию при температуре 100-120°C в течение 8 – 15 минут без добавления стабилизаторов;
- выдерживают стерилизацию при температуре 100°C в течение 15 – 30 минут с добавлением стабилизаторов и консервантов.

Добавление консервантов проводится в том случае, если нельзя гарантировать сохранение стерильности в процессе применения лекарственной формы или когда обеспечить микробную чистоту другими методами невозможно. Но выбор консерванта должен быть научно обоснованным и валидированным, чтобы не навредить больному и обеспечить высокое качество препарата.

Принципы изотоничности и изогидричности. Изотоничность – необходимое условие приготовления лекарственных форм для лечения глаз. Известно, что как гипертонические, так и гипотонические растворы плохо переносятся больными. Это объясняется тем, что при введении раствора с большим осмотическим давлением в результате разности давлений вода выделяется из контактирующих с раствором клеток, что приводит к их сморщиванию. Введение же раствора с незначительным осмотическим давлением вызывает разбухание клеток, с возможным разрывом клеточной оболочки. В обоих случаях эти явления сопровождаются сильными болевыми ощущениями. Поэтому важной технологической задачей является приготовление глазных средств, осмотическое давление которых соответствовало бы осмотическому давлению слезной жидкости. В норме слезная жидкость имеет осмотическое давление приблизительно 730 кПа.

Способы определения и расчета изотонической концентрации, а также осмолярности (осмоляльности) растворов приведены в главе 20. На здоровый глаз не оказывают болевых воздействий растворы с осмолярностью, эквивалентной концентрациям натрия хлорида в интервале 0,6-2,0%, что соответствует 220-680 мОсм/л.

При применении глазных лекарственных форм большое значение имеет показатель pH среды. Среднее значение pH слезной жидкости – 7,4. Офтальмологические средства с таким значением pH наиболее благоприятны с точки зрения переносимости. Однако относительно «комфортны» и препараты, имеющие

pH от 5,8 до 9,0. Глазные лекарственные средства с иными значениями pH вызывают сильное слезотечение, чувство жжения, рези. Для регулирования значения pH глазных капель применяют буферные растворители (фосфатные, боратно-ацетатные, цитратно-фосфатные и др.), стремясь при этом обеспечить как терапевтический эффект, так и хорошую переносимость капель при инстилляциях.

Применение буферных растворителей наряду с увеличением химической стабильности в ряде случаев способствует повышению терапевтической активности лекарственных компонентов глазных капель, а также уменьшает чувство дискомфорта в области глазного яблока. Изготовление глазных капель на буферных растворителях осуществляется путем выбора такого буферного раствора, состав и pH которого в максимальной степени обеспечивают стабильность лекарственного вещества в лекарственной форме. Правильно подобранные растворители позволяют регулировать концентрацию водородных ионов не только с целью стабилизации растворов, но и для создания такой величины pH, при которой лекарственные вещества проявляют максимальный терапевтический эффект.

Принцип пролонгирования действия. Пролонгирование действия лекарственных веществ имеет важное значение в терапии многих заболеваний глаз, поскольку обеспечивает постоянную концентрацию активных ингредиентов на терапевтическом уровне в течение длительного времени.

Требования, предъявляемые к препаратам пролонгированного действия, заключаются в том, что в них оптимальный уровень лекарственного вещества должен обеспечиваться в течение определенного времени, его концентрация не должна подвергаться значительным колебаниям по мере высвобождения из лекарственной формы, а приемы, используемые для получения эффекта пролонгации, должны быть экономичными и не оказывать отрицательного воздействия на организм.

Среди способов пролонгирования глазных лекарственных средств выделяют: использование вязких растворителей, введение в состав биорастворимых полимерных веществ или создание новых лекарственных форм с регулируемой скоростью высвобождения действующих веществ.

Для увеличения продолжительности действия лекарственных веществ в глазных каплях воду пытались заменить различными маслами: стерильным рыбьим жиром, рафинированным подсолнечным маслом, однако широкого распространения эти растворители по разным причинам не получили. В последние годы для частичной замены воды, были предложены биорастворимые

полимерные материалы синтетического происхождения, использование которых для депонирования лекарственных веществ снимает вредные последствия, связанные с длительным воздействием полимерных изделий на организм. В то же время исследование биодеструкции этих полимеров в организме и в модельных средах является необходимым этапом на пути совершенствования старых и создания новых материалов, обладающих способностью к разрушению под воздействием факторов внешней среды.

Альтернативной формой пролонгированных препаратов для глаз являются глазные вставки или «inserts», характеристика которых будет изложена дальше.

21.2. ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

Глазные капли являются наиболее распространенной лекарственной формой в офтальмологии. Они представляют собой стерильные водные или масляные растворы и суспензии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенных для инстилляции в глаз. Инстиллирование проводится капельным путем на роговицу глаза или в конъюнктивальный мешок нижнего века. В отдельных случаях, для обеспечения стабильности глазных капель, они могут выпускаться в сухой, стерильной форме, которая непосредственно перед использованием растворяется или суспендируется в предписанной стерильной жидкости.

Глазные капли являются наиболее простой формой введения лекарственных веществ при диагностике, профилактике и лечении заболеваний глаз. Инстилляции растворов глазных капель несложны и их легко осуществляют сами больные.

В качестве растворителей для глазных капель применяются вода высокоочищенная или для инъекций, стерильные жирные масла (персиковое, миндальное и др.), вазелиновое масло. В настоящее время широко используют буферные растворители для повышения устойчивости и терапевтической активности лекарственных веществ, а также уменьшения раздражающего действия глазных капель.

Основные требования, предъявляемые к глазным каплям по качеству – стерильность, определенная величина рН и осмотического давления, количест-

венное содержание действующих веществ, отсутствие механических включений, вязкость, прозрачность, отсутствие токсического и раздражающего действия – описаны во всех ведущих фармакопеях мира. Не менее важным являются и потребительские свойства капель: комфортность при инстилляциях, удобство применения, недоступность для вскрытия упаковок детьми и др.

Термин «комфортность» определяет соответствие значений рН и осмотического давления глазных капель и слезной жидкости. Относительно комфортны капли, имеющие рН от 5,8 до 9,0. Глазные капли с иными значениями рН вызывают сильное слезотечение, чувство жжения, рези.

Гипертонические и гипотонические водные растворы при инстилляции в глаз вызывают дискомфорт и плохо переносятся больными, поэтому глазные капли нуждаются в изотонировании. Однако в литературе имеются данные, что неповрежденный глаз лучше переносит гипотонические растворы, чем гипертонические. Изотония нежелательна, если лекарственное вещество должно проникнуть через неповрежденный глаз в его переднюю камеру. Для оперированного и поврежденного глаза рекомендуются изотонические растворы, а для неповрежденного – только в том случае, когда вещество должно лучше воздействовать на его поверхность.

Необходимым условием для производства глазных капель является стабильность, так как крупносерийное производство требует, чтобы сроки годности препаратов были достаточно продолжительными. Разрушение лекарственных веществ в каплях может происходить при тепловой стерилизации и длительном или неправильном хранении.

Основными причинами нестабильности водных глазных капель являются гидролиз лекарственных веществ, их окисление и загрязнение растворов микроорганизмами. К стабилизирующим факторам относятся: введение буферных растворов, состав и рН которых в максимальной степени обеспечивают не только стабильность лекарственных веществ, но и проявлению его максимального терапевтического эффекта, консерванты и антиоксиданты.

Соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде, рекомендуется в глазных каплях стабилизировать 1,9-2% раствором борной кислоты. Борная кислота является недостаточно эффективным стабилизатором для глазных капель: раствора атропина сульфата, пилокарпина гидрохлорида, скополамина гидробромида, дикаина и новокаина. В связи с этим для подобных веществ бы-

ла рекомендована в качестве стабилизатора комбинация растворов борной кислоты и левомицетина, обладающая консервирующим и изотонирующим свойствами. Так растворы пилокарпина гидрохлорида 1% и атропина сульфата 1%, приготовленные на 1,9% растворе борной кислоты с 0,2% раствором левомицетина, устойчивы в течение 16-24 месяцев.

В щелочной среде устойчивы сульфацил-натрий, норсульфазол и др. Их можно стабилизировать раствором гидроксида натрия, натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и буферными смесями со щелочным значением pH. Лекарственные вещества, устойчивые в нейтральной или слабо щелочной среде, стабилизируют в растворах различными буферными смесями, цитратом натрия и т.д.

Для стабилизации водных растворов легкоокисляющихся веществ в качестве антиоксидантов применяют сульфит и метабисульфит натрия и др.

Некоторые нестойкие препараты могут выпускаться в виде стерильных навесок сухого вещества во флаконах, которые растворяют в стерильном растворителе перед применением.

Биологическая доступность глазных лекарственных средств в значительной степени зависит от времени контакта лекарственного вещества с тканями в предроговичной области глаза. Увеличение длительности действия лекарственных веществ позволяет уменьшить дозу и частоту приема лекарственного средства, нередко избежать побочного действия.

С целью предупреждения вымывания и продления действия лекарственных веществ в глазных каплях предпринимались попытки увеличения вязкости растворов применением натуральных масел (стерильное персиковое, миндальное), однако широкого распространения эти растворители не получили. К их недостаткам относят образование жировой пленки на глазном яблоке, неполное высвобождение веществ, повышенное слезоотделение, что быстро вымывает действующие вещества. На сегодня рекомендуемая вязкость глазных капель должна быть в пределах – 15-30 мПа · с при 37°C, а показатель преломления должен составлять 1,334-1,338.

В последние годы для замены воды с целью удлинения действия глазных капель используются биорастворимые полимерные материалы синтетического происхождения – поливинилпирролидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВС), полиакриламид и др. Широкое использование получили водные растворы ме-

тилцеллюлозы в концентрации 0,5-2%, обладающие высокой вязкостью и коэффициентом преломления (1,336), близким к показателю воды (1,334), что имеет существенное значение для обеспечения нормального зрения. Однако метилцеллюлоза задерживает процессы регенерации эпителия роговицы, в некоторых случаях вызывает раздражение тканей глаза, в связи с этим наметилась тенденция к сокращению производства глазных капель с использованием метилцеллюлозы. В настоящее время на основе метилцеллюлозы выпускают глазные капли: 0,25% растворы гидробромидов гоматропина и скополамина, 1% раствор пилокарпина гидрохлорида и 30% раствор сульфацил-натрия растворимого.

Для пролонгирования действия глазных капель используют и другие производные целлюлозы – карбоксиметилцеллюлозу, а также ее соль натрий-КМЦ, метилоксипропилцеллюлозу, которые хорошо растворимы в воде и легко смешиваются со слезной жидкостью.

Для повышения вязкости водных глазных капель используют ПВС в концентрации 1,5%. Он не раздражает слизистую оболочку глаза, не нарушает целостность эпителия роговицы и ускоряет эпителизацию эрозированной роговицы, а также способствует заживлению язв и ожогов роговицы. Растворы ПВС можно вводить в открытую глазную рану, он совместим с большинством лекарственных веществ и консервантов. Вязкость его растворов ниже, чем у эфиров целлюлозы, что положительно влияет на глаз, поскольку на его поверхности образуется более тонкая пленка, которая не мешает нормальному зрению.

Применение ПВП и ПВС вызывает некоторое снижение поверхностного натяжения и обеспечивают более длительный контакт растворенных в них веществ с тканями глаза. Чтобы лекарственный раствор равномерно распределялся по роговице, его поверхностное натяжение должно быть близким 31 мН/м. Поверхностное натяжение слезной жидкости при 32,1°C (средняя температура роговицы) составляет 46,29 мН/м.

Использование 5 – 10% растворов ПВС для получения глазных капель с антибиотиками обеспечивает не только пролонгированное действие, но и повышение скорости их проникновения в жидкую среду глаза, сохраняя активность нестабильных антибиотиков при отсутствии раздражающего действия.

Для пролонгирования глазных капель с противовирусными веществами предложено применять стерильные 1% водные растворы полиакриламида и полиглиюкина. Перспективным растворителем для получения глазных капель про-

лонгированного действия, увеличивающим биологическую доступность препаратов является 25% раствор ПЭГ-400, который позволяет получать устойчивые в течение 18 месяцев растворы местных анестетиков (дикаин, новокаин и др.) после стерилизации паром под давлением в течение 8 мин.

Многие зарубежные фирмы используют при производстве глазных капель растворитель-носитель "Изанто" (фирма "Алкон", Германия), при закапывании которого глаз покрывается невидимой тончайшей пленкой, более чем в три раза, продлевающей терапевтическое действие растворенного в нем лекарственного вещества. Близкие результаты получены фирмой «Фарм-Алегрон» (Германия), использующей для этих целей жидкую основу «Ликвифильм».

Необходимым условием для капель является отсутствие вегетативных и споровых форм жизнеспособной флоры, так как слизистая оболочка глаза легко инфицируется. Стерильность глазных капель легко достигается соблюдением правил асептики в момент приготовления и стерилизацией. Стерильность глазных капель достигается методами тепловой, химической или радиационной обработки, часто в сочетании со стерилизующей фильтрацией.

Вероятность микробного загрязнения глазных лекарственных форм в значительной степени возрастает при многократном их использовании, требующем частого раскрытия упаковки и отмеривания раствора пипеткой. Уже при первом применении после открытия флакона капли обсеменяются микрофлорой. В связи с этим наряду с термической обработкой и стерилизующей фильтрацией, в их состав вводят консерванты, обладающие бактерицидным или бактериостатическим действием. В качестве консервантов для глазных капель используют: спирты фенилэтиловый (0,3-0,5%), бензиловый (0,9%), нипагин (0,025-0,05%), нипазол (0,03-0,08%) и их смесь (0,18% и 0,2% соответственно), сорбиновую кислоту (0,05-0,2%), левомецетин (0,15%), соли четвертичных аммониевых оснований – бензалкония хлорид, этония хлорид, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин (в концентрациях 0,005-0,01%), мертиолат (0,005%) и другие.

При изучении консервантов было установлено, что многие из них оказывают значительное раздражающее действие на глаза. Поэтому в каждом конкретном случае следует не только учитывать совместимость консерванта с лекарственными веществами, но и возможность использования его при том или ином патологическом процессе органа зрения.

При исключении консервантов предотвратить микробное обсеменение офтальмологических препаратов возможно использованием упаковок однора-

зового использования, характеристика которых и особенности технологии производства будут изложены дальше.

Технология производства глазных капель практически полностью повторяет общий технологический процесс получения парентеральных растворов во флаконах.

Глазные суспензии – тончайшие взвеси порошков лекарственных веществ (дексаметазон, преднизолон и др.) в водной или маслянистой дисперсионной среде. Получают их *дисперсионным способом*, когда суспензия образуется вследствие постепенного уменьшения степени дисперсности (путем измельчения) исходного нерастворимого вещества или *конденсационным способом*, когда образование суспензии происходит в результате увеличения степени дисперсности исходного материала, ранее находившегося в ионной, молекулярной или коллоидной степени дисперсности. В случае преодоления седиментационной неустойчивости суспензий и сохранения в них тонких частиц получаемые препараты не ощущаются пациентом и оказывают такой же эффект, что и глазные капли. В последнее время в промышленных условиях для получения офтальмологических суспензий используют *ультразвуковой метод* диспергирования компонентов, при котором величина образовавшихся частиц может достигать 3 – 10 мкм, а ультразвуковое озвучивание приводит к стерильности лекарственной формы. Для повышения стабильности при производстве суспензий используют соразтворители, стабилизаторы, консерванты. В состав глазных суспензий со стероидами рекомендуется вводить 5% раствор полиэтиленоксида-400 и 0,1-0,15% раствор натрия хлорида.

Иногда для приготовления глазных капель и примочек из нестабильных веществ используют **стерильные порошки**, которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед применением. В этом случае порошки должны легко и без остатка растворяться в соответствующем растворителе, не содержать раздражающих или травмирующих глаз компонентов, а полученный раствор должен отвечать всем требованиям, предъявляемым к глазным каплям. Как правило, такую лекарственную форму получают в асептических условиях и упаковывают в стерильные флаконы с контролем вскрытия.

21.3. ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ОПТИМАЛЬНОЙ УПАКОВКЕ

Проблема упаковки офтальмологических препаратов требует постоянного внимания в связи с тем, что нерациональный ее выбор, неудобство применения,

влияние материала первичной тары на препарат и т.д. может привести к снижению качества, значительных потерь сырья, материалов и лекарственных средств. В фармации тара и упаковка играют особую роль, обеспечивая не только возможность удобного применения лекарств, но и сохранения их свойств в процессе длительного хранения.

Важным условием, предъявляемым к упаковке лекарственных препаратов, является конструктивное решение, обеспечивающее предотвращение возможности вскрытия ее содержимого детьми. По литературным данным, более 37% от общего числа патентов, выданных на создание новой тары и упаковки, составляют такие конструкции. Поскольку многие препараты, выпускаемые в виде глазных капель, имеют в своем составе сильнодействующие вещества, это требование к их упаковке является необходимым.

Кроме того, упаковка должна гарантировать невозможность инфицирования глазных капель и глаза при многократном применении препарата, а ее конструкция должна исключать возможность погружения глазной пипетки в раствор, использование которой приводит к загрязнению раствора.

Исследования ученых и производителей выделили два основных направления в технологии производства глазных капель, определяемых видом упаковки этой лекарственной формы.

Распространенным видом первичной упаковки глазных капель является стеклянный флакон объемом 5-10 мл, закупоренный резиновой пробкой и металлическим колпачком, с прилагаемым к нему специальным дозирующим устройством (рис. 21.1). После вскрытия флакона больной самостоятельно фиксирует капельницу.

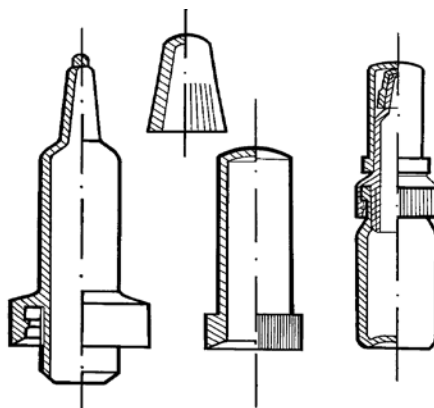


Рисунок 21.1. Общий вид пластмассовой пробки-пипетки

Определенным успехом пользуются флаконы, снабженные винтовыми пипетками с центральным или принудительным каплеобразованием, но они

также имеют ряд недостатков. Так, возникает опасность, что пипетки могут соприкасаться с поверхностью загрязненных предметов и инфицировать раствор; дети с легкостью могут вскрыть флакон; стеклянный флакон может подвергаться процессу выщелачивания, а значительный объем содержимого флакона не может быть использован в течение 3-5 дней, что приводит к нерациональному использованию лекарственных веществ или микробной контаминации раствора. Резиновые пробки также могут представлять определенный риск из-за возможной миграции компонентов состава резины в раствор глазных препаратов до начала их применения.

Технология производства глазных капель в стеклянных флаконах состоит из следующих основных стадий и операций:

- подготовка производства (подготовка производственных помещений, воздуха, оборудования, персонала и спецодежды и др.);
- подготовка первичной тары и укупорочных средств;
- приготовление раствора (в случае необходимости стабилизация, изотонирование или введение консервантов) и его стерильная фильтрация;
- наполнение флаконов и их герметизация;
- термическая стерилизация флаконов с раствором;
- маркировка флаконов; упаковка готовой продукции.

По данной технологии работает оборудование, которое можно закупить в Германии, Италии, Швейцарии. Ведущие зарубежные фирмы Германии (группа Бош, фирма Рота), Индии (фирмы Клейндзайдс, Форчун), Италии (Фармомак), России (фирмы ВИПС-Мед, НПФ Сакта) и др. производят автоматические технологические линии, обеспечивающие весь комплекс операций по подготовке стеклотары, пробок и колпачков, разливу растворов, укупорке флаконов и дальнейшей их упаковки в групповую упаковку. Монтаж такого оборудования должен производиться в чистых помещениях определенных классов чистоты. Использование автоматических линий гарантирует высокое качество производимого продукта, стерильность, практически полную автоматизацию процессов, минимальное участие персонала и др.

В последние годы определилось и стало стремительно развиваться направление производства глазных растворов в полимерных контейнерах. В настоящее время благодаря полимерным упаковкам появились реальные возможности выпуска лекарственных препаратов для одноразового применения, по-

звolyающих еще на стадии производства изолировать лекарственную форму от влияния вредных факторов окружающей среды, надежно обеспечив тем самым ее стерильность и стабильность, и донести действующее вещество непосредственно до места применения без нарушения ее герметичности.

Пластмассовые контейнеры для глазных лекарственных средств (тубик-или флакон-капельницы) вырабатываются из одного или нескольких полимеров, не содержащих вредных для организма веществ, которые могут экстрагироваться помещенными в них жидкостями и оказывать токсическое действие.

Впервые в СССР производство глазных капель в полимерных тубик-капельницах было организовано на Каунасском заводе эндокринных препаратов в 70-х годах прошлого столетия. Это был принципиально новый подход к производству и упаковке стерильной продукции.

Тубик-капельница представляет собой полиэтиленовый контейнер емкостью $1,5 \pm 0,15$ мл для упаковки, транспортирования, стерильного хранения и инстилляций водных растворов лекарств для глаз (рис. 21.2). Она состоит из корпуса, герметизируемого в асептических условиях после заполнения стерильным раствором, и защитного колпачка с прокалывающим устройством.

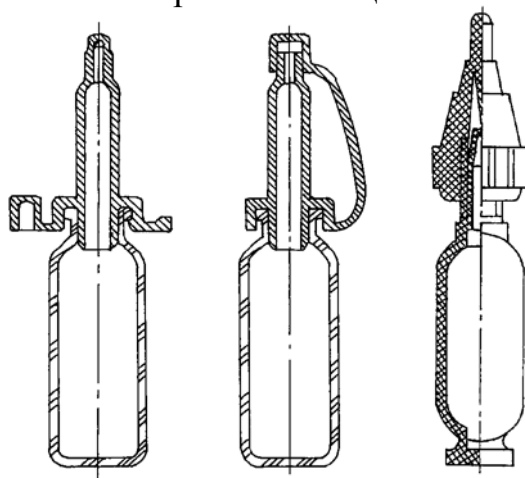


Рис. 21.2. Виды тубик-капельниц

Способ применения тубик- или флакона-капельницы очень прост: при проворачивании защитного колпачка до упора происходит прокалывание укрепленным в колпачке штырем герметически запаянного полиэтиленового корпуса, после чего колпачок снимают и слегка нажимают на эластичные стенки корпуса с целью выдавливания и введения капли раствора в глаз.

Корпус тубик-капельницы или флакона изготавливается из полиэтилена высокого давления, не содержащего стабилизаторов и красителей. Защитный

колпачок получают из нестабилизированного полиэтилена низкого давления или других полимерных материалов.

Полиэтилены высокого и низкого давления характеризуются оптимальным сочетанием полезных свойств и сравнительно высокой химической индифферентностью в отношении лекарственных веществ самого разнообразного химического строения. Полиэтилен, особенно высокого давления отвечает многим современным требованиям, предъявляемым к упаковочным материалам, используемым в медицине. Ценным свойством полиэтилена высокого давления является надежное экранирование содержимого упаковки от возможной контаминации микроорганизмами, механическая прочность, хорошие диэлектрические свойства, легкость, безвредность.

В настоящее время на некоторых фармацевтических заводах используют технологию «выдувание – наполнение – герметизация» при производстве офтальмологических препаратов в полимерной упаковке. Оборудование для этой технологии представляет собой сложный комплекс специальной конструкции, в котором в течение одного непрерывного технологического цикла из термопластического гранулята происходит формование, наполнение и герметизация контейнеров в пределах одного автоматического комплекса.

Применение технологии «выдувания – наполнения – герметизация» (принцип «bottle pack») при производстве офтальмологических препаратов в полимерной упаковке различной конфигурации гарантирует полную стерильность продукции и отвечает современным требованиям GMP. По этой технологии производят глазные капли практически все зарубежные производители. Использование технологии выдувания – наполнения – герметизация позволяет:

- исключить трудоемкую стадию подготовки (мойки, сушки или стерилизации) первичной тары и укупорочных средств;
- изготавливать корпуса с одновременным наполнением их стерильным раствором в зоне класса А в пределах одного комплекса оборудования с окружающей средой не ниже класса С;
- минимизировать время между приготовлением раствора, наполнением и герметизацией корпуса (1 – 2 с), что приводит к повышению стабильности и качества препарата;
- исключить термическую стерилизацию, как дестабилизирующий фактор;

- осуществлять маркировку первичной упаковки методом рельефного тиснения непосредственно при выдувании корпуса за счет применения пресс-форм, оснащенных маркировочными вставками;
- значительно снизить себестоимость препарата, т.к. стоимость полимерной упаковки значительно ниже стеклянной;
- исключить возможность фальсификации препарата благодаря оригинальной маркировке на корпусе полимерной упаковки.

Общая технология производства глазных растворов в тубик- или флаконах-капельницах состоит из таких стадий и операций:

- подготовка производства (подготовка производственных помещений, воздуха, оборудования, персонала и спецодежды);
- формирование защитных колпачков;
- изготовление полимерных стерильных корпусов;
- приготовление раствора и его стерильная фильтрация;
- наполнение корпусов и их герметизация;
- маркировка корпусов (чаще методом рельефного тиснения);
- сборка и комплектация корпусов и защитных колпачков;
- упаковка готовой продукции.

Цикл изготовления корпусов начинается с переработки гранул полимерных материалов. Как правило, термопласт экструдруется шнековым прессом и формуется головкой экструдера в трубку определенного диаметра. Когда трубка достигает нужной длины, нижняя пресс-форма закрывается, при этом зажимы поддерживают трубку в необходимом положении, а режущее приспособление отделяет ее от головки экструдера. По окончании этой операции закрытая пресс-форма передвигается в боковом направлении для выдувания, наполнения и закрытия контейнера. С этой целью специальный сердечник погружается до уровня нижней пресс-формы и после продувки струей стерильного воздуха, стенки горячей трубки прилипают к стенкам пресс-формы. Одновременно в полученную емкость через питатель и дозатор подают раствор лекарственного средства. При наполнении контейнера содержащийся в нем воздух выводится через выходной канал. При контакте с жидкостью стенка контейнера мгновенно затвердевает, сердечник возвращается в исходное положение, а пресс-форма закрывается, одновременно формируя горлышко емкости, и герметично укупоренный контейнер сходит с установки.

Этот метод гарантирует полную стерильность контейнеров, поскольку перед образованием трубки гранулы полимерного материала, находящиеся в экструдере в течение нескольких минут под давлением 20,6-24,5 мПа и при температуре 160-230°C, полностью стерилизуется. Однако в исключительных случаях для гарантирования стерильности используют газовую стерилизацию, позволяющую стерилизовать готовые препараты в герметичной полимерной упаковке. По технологическим и экономическим показателям стерилизация окисью этилена успешно конкурирует с другими методами «холодной» стерилизации.

Оборудование для данной технологии, используемое при асептическом производстве препаратов и имеющее зону типа А с эффективным потоком воздуха, может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере класса С, причем должна быть применена оболочка, соответствующая зонам типов А/В.

Растворы для глаз готовят в помещениях С класса чистоты, но наполнение и герметизация корпусов может проходить в локальной зоне с классом чистоты А. Растворы лекарственных веществ готовят в аппаратах из нержавеющей стали в соответствии с прописью лекарственной формы. Для стерильной фильтрации используют такие же высокоэффективные фильтры, как при производстве парентеральных средств.

Полученные тубик- или флаконы-капельницы с раствором подвергаются визуальному контролю на отсутствие механических включений на белом и черном фоне. Помимо оптического просмотра проводят также дополнительную выборочную проверку по всем показателям – 5% от каждой партии.

Полимерные упаковки можно упаковывать в одноместные футляры или фольгу, по 5-10 штук в картонные коробки или в контурную полихлорвиниловую пленку. **Видео**

21.4. ГЛАЗНЫЕ ПРИМОЧКИ

Глазные примочки представляют собой стерильные водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глаз. Они должны отвечать всем требованиям, предъявляемым к глазным лекарственным формам.

Глазные примочки, предназначенные для применения при хирургических процедурах и для надания первой неотложной помощи, не должны содержать антимикробных консервантов и должны выпускаться только в контейнерах для одноразового использования.

Водные растворы глазных примочек, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны содержать антимикробные консерванты в необходимых концентрациях, за исключением тех случаев, когда сам препарат проявляет достаточное антимикробное действие. Выбранные консерванты должны быть совместимы с другими ингредиентами препарата и сохранять эффективность в течение всего периода применения глазных примочек. Многодозовый контейнер может содержать не более 200 мл раствора глазной примочки и используется в стационарных медицинских учреждениях.

Глазные примочки могут содержать вспомогательные вещества для обеспечения изотоничности, вязкости, создания или поддержания необходимого значения pH, увеличения растворимости действующих веществ, стабилизации препарата. Эти вещества в используемых концентрациях не должны негативно влиять на эффективность лекарственного средства и не оказывать местное раздражающее действие.

К этой же группе офтальмологических лекарственных средств следует отнести *растворы для обработки контактных линз*. Это стерильные, смачивающие, увлажняющие и дезинфицирующие водные растворы для хранения, очистки и облегчения аппликации контактных линз или контактных стекол офтальмологических приборов, применяемых для исследований глаза.

Технология производства глазных примочек и жидкостей для обработки линз аналогична производству глазных капель во флаконах.

21.5. ГЛАЗНЫЕ СПРЕИ

В последние годы за рубежом появилась новая лекарственная форма для лечения офтальмологических заболеваний – глазные спреи.

Глазные спреи представляют собой дозированный (или дозируемый) аэрозоль, содержащий растворы для впрыскивания в глаз. Растворы для впрыскивания должны быть щадящими, удобными и гигиенично безупречными для амбулаторного лечения, так как наносятся на глаз бесконтактным способом.

Для дозирующих аэрозолей небольшого объема (20-50 мл) в качестве носителя применяются азот и диоксид азота. Чтобы точно дозированный выброс попадал на глаз не струей, давление пропеллента должно быть не выше 210 кПа (2 бар) при 20°C. Стерильность данной лекарственной формы достигается сложнее, чем других лекарственных форм для глаз. В качестве консервантов не должны применяться четвертичные аммониевые соединения из-за нежелательного легкого пенообразования при выбросе.

Аэрозольные частички хорошо адсорбируются на слизистой оболочке, что обеспечивает быстрое всасывание лекарственного вещества. Применение аэрозолей безболезненное, а благодаря высокой дисперсности частиц их использование позволяет значительно повышать терапевтическую эффективность лекарств.

Технология производства глазных спреев аналогична получению препаратов под давлением, изложенной в других главах.

21.6. ГЛАЗНЫЕ МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Глазные мягкие лекарственные средства – это однородные, стерильные мази, кремы или гели, предназначенные для нанесения на конъюнктиву глаза. Они могут содержать одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе. К глазным мягким лекарственным формам относят и мази для век, которые предназначены для применения на внешнюю сторону глазного века.

Глазные мази должны обладать следующими критериями качества: стерильность, отсутствие раздражающего действия, необходимое терапевтическое действие, стабильность, однородное распределение лекарственного вещества или его раствора в мази, мягкая консистенция, быстрое образование тончайшей пленки на глазном яблоке, хороший контакт с глазом и отсутствие слипания века. pH мази должен отвечать pH слезной жидкости, поскольку в противном случае возникает сильное слезотечение и происходит вымывание лекарства.

Важным критерием в технологии изготовления глазных мазей является консистенция. Глазные мази должны быть мягкими и в области температур 15-50°C проявлять стабильную вязкость. При температуре 30°C вязкость должна

составлять 0,3 – 1,0 Па · с. Необходимую консистенцию обеспечивают мазевые основы. Основы для получения мягких лекарственных средств для глаз подразделяют на гидрофобные, гидрофильные (водосмываемые и водорастворимые), адсорбционные. Мазевая основа не должна иметь посторонних включений и примесей; необходимо, чтобы она была стерильной, нейтральной; легко и равномерно распределяться на слизистой оболочке глаза и конъюнктивы.

ГФ XI издания рекомендовала в качестве гидрофобной основы сплав вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ (90 частей) и безводного ланолина (10 частей). Многие глазные мази с антибиотиками готовятся на основе, представляющей сплав ланолина безводного с вазелином в соотношении 4:6. В качестве мазевой основы используется композиция из вазелина, воды, жидкого парафина и безводного ланолина (7:5:3:6). Предложены основы, содержащие продукты переработки ланолина: основа ХНИХФИ, состоящая из спиртов шерстного воска, церезина, вазелинового масла и вазелина в соотношении (4:24:60:10), а также гидролин (гидрогенизированный ланолин) и другие.

Наряду с гидрофобными мазями, разрабатываются также гидрофобные гели с диоксидом кремния, стеаратами или же полимерами в качестве гелеобразователей. Однако до сих пор они не получили должного признания, так как после антимицробной тепловой обработки наблюдается значительное изменение их вязкости.

Альтернативой гидрофобным основам выступают гидрофильные основы, такие как гидрогели (желе), гели на основе ПЭГ, эмульсионные и гидрофильные основы на метилцеллюлозных гелях, эмульсии типа масло-вода. Лекарственные формы, полученные на гидрофильных основах, также имеют недостатки. Мази на гидрофильных основах первоначально не вызывают жжения в глазу, однако вызывают неприятное чувство «песка» и имеют склонность после высыхания склеивать веки. Время их нахождения в конъюнктивальном мешке меньше, чем у гидрофобных мазей, что обеспечивает меньшую продолжительность терапевтического действия. Применение мазей на полиэтиленгликолевой основе ограничено из-за их раздражающего действия, обусловленного высокой осмолярностью. Переносимость эмульсионных мазей типа масло-вода зависит от степени раздражающего действия используемых эмульгаторов.

В последние годы при изучении биофармацевтических характеристик глазных мазей установлено, что эффективность высвобождения лекарственных

веществ увеличивается при использовании офтальмологических основ эмульсионного типа по сравнению с водными каплями. Высвобождение лекарственных веществ зависит от их распределения между масляной и водной фазами эмульсионной мазевой основы, диффузии лекарственных веществ из основы. Использование офтальмологических мазей на эмульсионных основах позволяет существенно снизить дозу лекарственного препарата и его побочное действие при удовлетворительном терапевтическом эффекте.

Традиционные офтальмологические лекарственные формы для местного применения имеют низкую биодоступность из-за быстрого выведения лекарственного вещества, абсорбции на конъюнктиве, частичного использования введенной дозы из-за лакримации и нормальной слезотекучести, в результате чего эффективность препарата не превышает нескольких процентов. Для усиления терапевтического действия увеличивают либо концентрацию действующих веществ, либо частоту инстилляций. Все это приводит к выводу о необходимости пролонгирования действия, что с одной стороны, позволит увеличить время контакта между лекарством и роговицей и улучшить терапевтический эффект, а с другой стороны, будет способствовать комфортности в применении.

Один из практикуемых в настоящее время подходов в обеспечении необходимого времени высвобождения лекарственного вещества, состоит в применении вязких препаратов, чаще всего, гидрогелевого типа.

Гидрогели – это полимеры, которые имеют способность набухать в воде или в водных растворах. Полимерная структура способна образовывать набухшую гелеобразную фазу, которая сохраняет растворитель, а в случае кросс-связанных полимеров не растворяется без растворителя.

Однако вязкие препараты имеют ряд недостатков: количество высвобожденного вещества в процессе наружного применения может изменяться, несмотря на точное предписание; присутствие вязкого растворителя или некоторых вспомогательных веществ вызывает затуманивание зрения или нежелательные побочные эффекты.

Совершенствованию технологии глазных мазей будет способствовать направленный поиск новых мазевых основ, в частности применение гелей редкосшитого сополимера акриловой кислоты – карбопола. На основе геля карбопола готовят мягкие лекарственные формы с противовоспалительными и ранозаживляющими средствами (гидрокортизон, дексаметазон, актовегин, солкосе-

рил), антибиотиками и противовирусными веществами (гентамицин, тетрациклин, хлорсиг, зовиракс, виroleкс), витаминами (В₂, В₆, В₁₂, А, Е, Д), антиглаукоматозные препараты (пилогель, суспензия бетаксолола и др.).

Технология получения глазных мазей типична и включает такие стадии:

- подготовка производства (подготовка производственных помещений, воздуха, оборудования, персонала и спецодежды);
- подготовка лекарственных веществ и мазовой основы;
- получение многокомпонентной мазовой основы;
- введение лекарственных веществ в основу;
- гомогенизация мази;
- фасовка, упаковка, маркировка готовой продукции.

Глазные мази готовят со строгим соблюдением правил асептики; термостабильные лекарственные и вспомогательные вещества должны быть предварительно простерилизованы, а лекарственные вещества, нерастворимые в мазовой основе, должны быть измельчены до минимальной степени дисперсности, что обеспечит высокую биодоступность и отсутствие чувства дискомфорта при нанесении мази. Особенности изменений технологии получения глазных мазей указываются в нормативно-производственной документации.

Для упаковки глазных мазей применяют мелкоемкие металлические тубы с лакированной внутренней поверхностью с целью предотвращения контакта металла с лекарственным веществом. Все большее распространение находят полимерные материалы для упаковки мягких средств для глаз с смонтированным или прилагаемым наконечником. Содержимое тубы должно быть не более 5 г, они должны быть тщательно укупоренными, чтобы предотвратить микробное загрязнение.

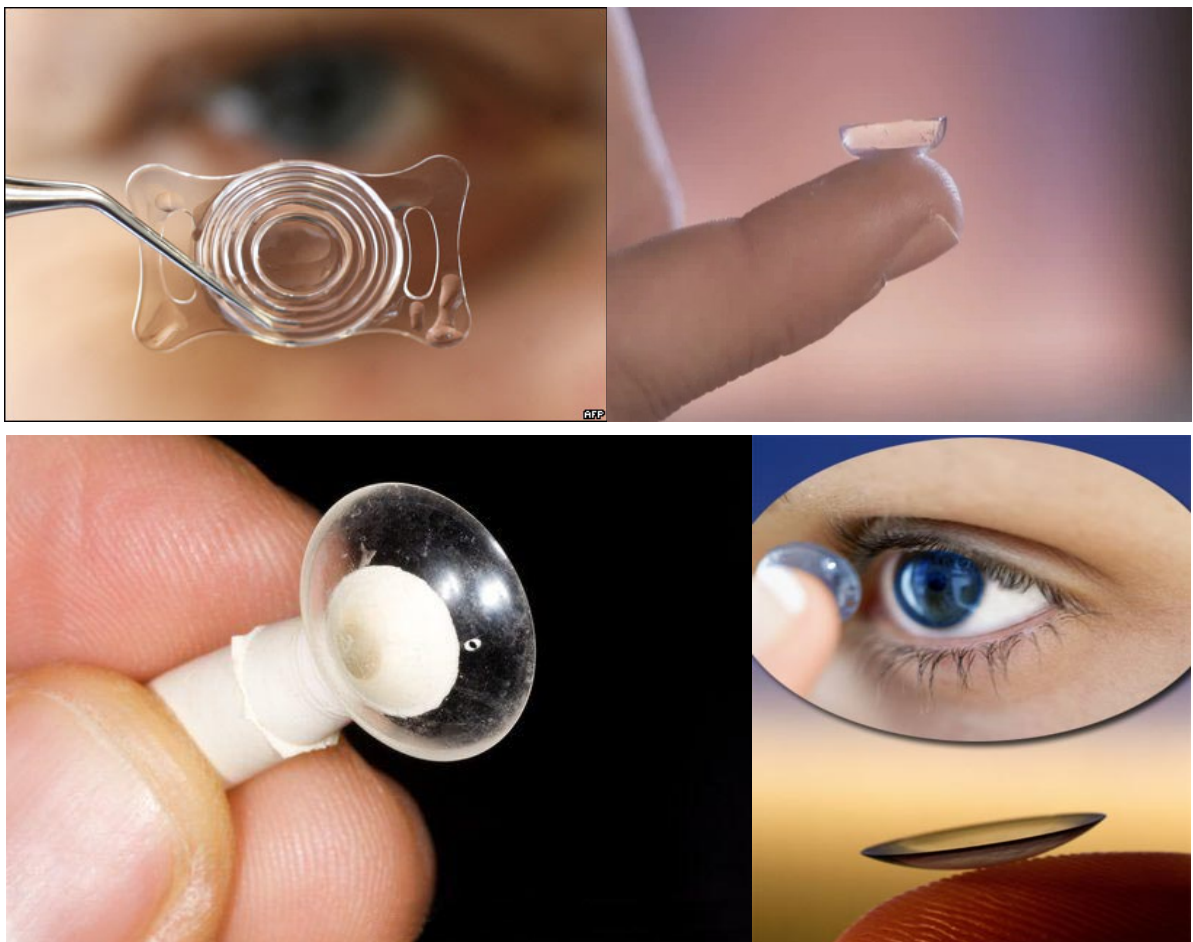
Глазные карандаши. В последнее время очень редкая лекарственная форма. В офтальмологической практике их применяют для прижигания слизистых оболочек. Карандаши для глаз получают плавлением основы и действующих веществ с последующим выливанием массы в специальные формы, где они застывают и, теряя влагу, твердеют.

21.7. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВСТАВКИ

Одно из главных достижений в области офтальмологических исследований – это создание глазных лекарственных вставок. Глазные вставки

являются альтернативной лекарственной формой используемых пролонгированных препаратов для глаз .

Глазные вставки представляют собой стерильные твердые или мягкие препараты, предназначенные для вставки в конъюнктивальный мешок. Их размер и форма специально предназначены для офтальмологического применения. Они обычно состоят из матрицы, в которую либо включено, либо не включено лекарственное вещество или действующее вещество окружено мембраной, контролирующей скорость его высвобождения. Действующее вещество должно быть достаточно растворимо в физиологической жидкости и высвобождаться в течение определенного периода времени.



Глазные вставки могут быть использованы для местной или системной терапии. Основная задача их состоит в увеличении времени контакта препарата и конъюнктивы. В сравнении с традиционными офтальмологическими препаратами глазные вставки обладают рядом преимуществ.

При инстиляции глазных капель в конъюнктивальный мешок лекарственное вещество быстро вымывается слезной жидкостью и как результат значительное количество препарата теряется и не оказывает лечебного действия. Для достижения терапевтического эффекта больному

необходимо проводить до 5-8 инстилляций в день, а иногда и более. В результате чего часто развивается стойкость микрофлоры глаза к введенным антибиотикам и сульфамидным препаратам; иногда наблюдаются выраженные аллергические реакции.

Глазные лекарственные вставки позволяют осуществлять точное контролируемое дозирование лекарственных веществ; обеспечивать пролонгированное высвобождение их в результате увеличения времени контакта препарата с поверхностью глаза; уменьшить количество введений препарата; повысить его терапевтическую концентрацию в тканях глаза, сократить курс лечения в 2-3 раза, снизить побочные реакции, а также проводить лечение в условиях, когда другие способы применения лекарств затруднены или невозможны.

Классификация глазных вставок основана на их растворимости:

- растворимые;
- нерастворимые;
- биорастворимые (биорасщепляемые).

Растворимые офтальмологические вставки. Этот класс является старейшим. Поскольку вставки полностью растворимы, нет необходимости их удалять с участка применения, что имеет положительное значение для пациента. Растворимые вставки довольно хорошо изучены и оценены тестами *in vitro* и *in vivo*. Но для них характерны и такие недостатки, как высокая скорость проникновения слезной жидкости во вставку; затуманивание зрения, вызванное солубилизацией компонентов; недостаточность контакта с поверхностью глаза из-за присущей структуры (сухие и гладкие).

В зависимости от природы используемых полимеров растворимые глазные вставки подразделяются на: полученные на основе натуральных полимеров и на основе синтетических или полусинтетических полимеров.

Растворимые глазные вставки на основе натуральных полимеров. Впервые вставки, содержащие натуральный полимер – коллаген – были разработаны С. Н. Федоровым, как повязка после хирургических операций глаза. С тех пор научные исследования, в основном, направлены на улучшения механизма высвобождения лекарственных веществ и способов их введения во вставку. Такие системы дают возможность уменьшить число осложнений и

ускорить заживление поврежденных тканей глаза. Кинетика высвобождения лекарств из вставок этого вида сопоставима с кинетикой высвобождения лекарственных веществ из гидрофильных контактных линз.

Растворимые глазные вставки на основе синтетических и полусинтетических полимеров. Наиболее часто описываемый в литературе вид вставок. Они имеют преимущества за счет простого дизайна, материалов, традиционно используемых в офтальмологии, и легкой технологии получения (медленное испарение, экструзия, сжатие или прессование в формах).

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 поры вставки. Это внешнее гелеобразование вызывает второй период, соответствующий уменьшению скорости высвобождения, которая продолжает контролироваться диффузией.

Нерастворимые офтальмологические вставки. Данная группа глазных вставок классифицирована следующим образом:

- диффузионные системы;
- осмотические системы;
- гидрофильные контактные линзы.

Основным недостатком нерастворимых вставок является их обязательное удаление после использования.

Диффузионные офтальмологические вставки. Они состоят из центрального резервуара и действующего вещества, помещенного в него. Резервуар состоит из специальных полупроницаемых или микропористых мембран, которые позволяют лекарственным веществам диффундировать с определенной скоростью. Высвобождение из таких систем контролируется слезной жидкостью, проникающей через мембрану, и способствует достижению необходимого внутреннего давления, что позволяет управлять высвобождением веществ из резервуара.

Резервуар может состоять из глицерина, этиленгликоля, пропиленгликоля, воды, смеси метилцеллюлозы с водой, альгината натрия, поливинилпирролидона, полиоксиэтиленстеарата, жирных кислот. Микропористые мембраны могут состоять из поликарбонатов, поливинилхлоридов, полиамидов, полисульфонов, полиэфиров,

поливинилацетатов, полиуретана, акриловых смол, эфиров целлюлозы, кросс-сшитых полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта.

Скорость высвобождения лекарственных веществ из таких систем характеризуется тремя фазами. Начальная скорость обычно высокая, что соответствует достижению состояния равновесия между резервуаром и поверхностью глаза. Затем скорость уменьшается до некоторого постоянного значения, что соответствует равномерной скорости высвобождения веществ. В третьей фазе происходит окончательное уменьшение скорости высвобождения, что соответствует снижению количества действующих веществ.

Осмотические офтальмологические вставки. Они состоят из центральной части, окруженной периферийной. Центральная часть может состоять как из простого резервуара, так и двух различных отделений. В первом случае резервуар состоит из лекарственного вещества, распределенного в полимерной матрице. Водопроницаемая матрица может быть выполнена из сополимеров этиленвиниловых эфиров, пластифицированных поливинилхлорида или полиамидов, полиизобутелена, полиэтилена, кросс-связанного поливинилпирролидона, полиуретана.

Резервуар, наряду с лекарственным веществом, может содержать растворенные вспомогательные вещества для создания осмотического давления. Для этих целей используют натрия хлорид, натрия и калия сульфат, кальция сульфат, гидрофосфат калия, магния хлорид или сульфат, лития хлорид, кальция лактат, магния сукцинат, винную кислоту, ацетамид, сорбитол, маннитол, глюкозу и лактозу.

Во втором случае активная субстанция и вещества для создания осмотического давления помещены в два различных отделения. Резервуар с лекарственным веществом окружен эластичной непроницаемой мембраной, а резервуар со вспомогательными веществами – полупроницаемой.

Периферийная часть осмотических вставок содержит пленку из нерастворимого полупроницаемого полимера на основе, например, производных ацетилцеллюлозы, этиленвинилацетата, полиэфиров акриловой и метакриловой кислот, эфиров поливинилалкила, полистирола. Характер высвобождения лекарственных веществ из осмотических вставок различен и зависит от их строения.

Гидрофильные контактные линзы. В настоящее время наиболее быстро развивающийся класс офтальмологических вставок. Контактные линзы

представляют собой когерентную систему – это ковалентно кросс-связанный гидрофильный или гидрофобный полимер, структура которого позволяет удерживать воду, водные растворы лекарственных веществ или твердые компоненты. Полимерная сетка состоит из повторяющихся единиц одних и тех же или различных мономеров, образующих длинные цепи. Эти цепи соединены вместе внутренними мостиками или кросс-линиями, которые ответственны за когерентную структуру системы. Такие кросс-линейные системы не растворяются, но могут набухать, абсорбируя воду.

В настоящее время в мировой классификации контактные линзы подразделяют на 5 групп: *жесткие, полужесткие, эластомерные, мягкие гидрофильные и биополимерные.*

Возможность введения лекарств в контактные линзы зависит от того, является ли их структура гидрофильной или не гидрофильной. Гидрофильные контактные линзы – это системы, включающие от 35 до 80% воды. Они не обеспечивают доставку лекарств той же концентрации, которую обеспечивают другие офтальмологические системы, поскольку технологические аспекты (количество лекарственных веществ, время замачивания контактных линз и др.) способствует заметному различию высвобождения лекарства. Высвобождение из таких систем в начале очень быстрое, а затем происходит по экспоненциальной кривой. В литературе приводятся различные способы, позволяющие уменьшить скорость высвобождения и обеспечивать равномерное содержание действующих веществ. Суть этих способов заключается в уменьшении гидрофильности путем добавления гидрофобных компонентов или в введении лекарственных веществ в мономерную смесь и др.

Использование контактных линз в качестве систем доставки лекарственных веществ, кроме того, затруднено еще по двум причинам. Во-первых, в процессе применения происходит регулярный контакт рук пациента с линзами, что приводит к высокому риску контаминации и частым процедурам промывки, а это вызывает потерю лекарств. Во-вторых, это их пока высокая цена.

Большим преимуществом контактных линз является то, что это единственный класс офтальмологических лекарственных форм, которые способны корректировать рефракционные недостатки зрения и обеспечивать улучшение остроты зрения. Перспективы развития контактных линз как носителей лекарственных веществ связаны с решением вопросов,

направленных на создание линз постоянного ношения в течение всего периода лечения.

Биорастворимые офтальмологические вставки. Представляют собой матрицу с гомогенно диспергированным лекарственным веществом, включенным или не включенным в гидрофобный слой. Этот слой является непроницаемым для действующих веществ.

Основными компонентами этого вида вставок являются так называемые «биорастворимые полимеры», т.е. материалы, которые подвергаются гидролизу химических связей и, следовательно, растворению. Биорастворимость здесь определяется как свойство материала в течение продолжительного периода времени распадаться на составные части или выделяться из структуры в результате воздействия на него среды глаза. Этот процесс не должен оказывать токсического воздействия на глаз.

Из биорасщепляемых глазных вставок трудно контролировать процесс высвобождения лекарственных веществ. На сегодняшний день предложены различные методы контроля высвобождения: использование новых перспективных биорастворимых материалов; изменение составов путем введения различных вспомогательных веществ для увеличения или уменьшения скорости эрозии вставки (в основном, анионные ПАВ ускоряют процесс эрозии, катионные – замедляют его). Удачными биоэрозийными материалами для офтальмологического использования являются полиортоэфиры и полиортокарбонаты. При высвобождении лекарства из таких систем важным является контакт средства со слезной жидкостью, включая поверхностную биоэрозию матрицы. Но основная польза этих биоэрозийных полимеров заключается в возможности модуляции их скорости эрозии путем модификации их конечной структуры в течение синтеза.

Хотелось бы отметить, что современные офтальмологические средства доставки лекарств имеют много положительных сторон, однако только некоторые из них нашли широкое применение. В будущем применение твердых офтальмологических средств будет расширяться благодаря всестороннему изучению новых полимеров, появлению эффективных лекарственных веществ, обладающих минимальным количеством побочных эффектов, увеличению эффективности лечения путем обеспечения оптимальной концентрации лекарства в глазу в течение продолжительного периода времени.

Современные офтальмологические вставки относятся к препаратам третьего поколения, но история их развития началась с создания и совершенствования минимсов, ламелей и глазных пленок.

Минимсы – это небольшая емкость из высокополимерного материала, рассчитанная на небольшой объем (4-12 капель) жидкого или мазеобразного (около 0,5 г) лекарства. Форма данной емкости позволяет легко вскрыть ее, выдавить одну каплю раствора или 100 мг мази, встряхнуть их для очистки выходного отверстия, а затем внести на слизистую оболочку в конъюнктивальный мешок одного или обоих глаз несколько капель раствора или порцию мази.

Изготавливаются минимсы за рубежом рядом фармацевтических предприятий. На специальной формовочной машине, использующей в качестве исходного материала гранулированный полиэтилен высокого давления, стерилизуемый окисью этилена и подаваемый на автоматическое заполнение с помощью дозирующего автомата стерильным раствором или мазью, содержащими соответствующее лекарственное вещество. После наполнения минимсы герметизируются в асептических условиях, вновь стерилизуются окисью этилена, упаковываются в фольгу или другие материалы, на которые наносятся требуемые данные (название лекарства, доза, дата изготовления, срок годности, серия, способ употребления и т. д.).

Глазной лекарственной формой одноразового применения, предназначенной для закладывания в конъюнктивальный мешок – **ламели**, представляющие собой небольшие овальные диски диаметром 3 мм, содержащие в составе желатиновой массы различные лекарственные вещества, применяемые в офтальмологической практике.

Ламели были предложены в прошлом столетии офтальмологом Альменом, однако широкого распространения ламели не получили, хотя и продолжают применяться в отдельных случаях до настоящего времени и даже включены в фармакопеи ряда стран. Ламели готовят в условиях фармацевтического производства на стерильных основах с использованием высокоочищенных лекарственных веществ, с соблюдением строгой асептики или, стерилизуя их окисью этилена.

Оригинальной офтальмологической лекарственной формой одноразового применения следует назвать **глазные пленки** – пластины овальной формы (средней массой 0,015 г и размерами 9,0х4,5х0,35 мм), состоящие из биоразлагаемого и совместимого с тканями глаза полимера и лекарственного вещества.

Они предназначены для закладывания в конъюнктивальный мешок при вирусных, бактериальных, аллергических и других заболеваниях глаз, а также пленки, ускоряющие репаративные процессы после повреждений различной этиологии.

Глазные пленки используют для замены частных инстилляций глазных капель и пролонгирования действия лекарственных веществ за счет удлинения времени их контакта с тканями глаза. Растворимость пленок определяется составом основы и может составлять 35-90 минут. Промышленностью освоен выпуск глазных пленок с сульфапиридазин-натрием, неомицина сульфатом, флореналем, дикаином, пилокарпина гидрохлоридом, канамицином и другими лекарственными средствами.

21.8. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Глазные капли согласно ГФУ и фармакопей ведущих стран Европы контролируют по таким показателям качества: описание, идентификация, прозрачность, цветность, рН, сопутствующие примеси, объем содержания контейнера (для многодозовых контейнеров), стерильность, механические включения, количественное содержание действующих веществ и антимикробных консервантов. Глазные капли, в состав которых входят вещества, обеспечивающие определенную вязкость, дополнительно контролируют вязкость. Для глазных капель на основе масляных растворителей дополнительно контролируют кислотное и перекисное число. Для глазных капель в виде суспензий дополнительно контролируют размер частиц. Не допускается наличие частиц размером более 90 мкм. Многодозовый контейнер должен содержать не более 10 мл препарата.

Глазные примочки должны быть прозрачными, свободными от частиц и стерильными. На этикетке многодозовых контейнеров указывают сроки хранения препарата после вскрытия контейнера, который не должен превышать четырех недель.

Глазные мягкие лекарственные средства должны отвечать требованиям общей статьи «Мягкие лекарственные средства для местного применения». Дополнительно глазные мази контролируют по следующим показателям качества: масса содержимого контейнера, металлические частицы,

стерильность, герметичность контейнера. Для мазей, основы которых содержат триглицериды жирных кислот, дополнительно контролируют кислотное и перекисное числа. Глазные мази, содержащие диспергированные твердые частицы, должны выдерживать испытания на размер частиц. Не допускается наличие частиц размером более 90 мкм.

Для глазных лекарственных вставок проводят контроль соответствия к требованиям статьи «Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства»; определяют дозу действующего вещества, высвобождающуюся в единицу времени, стерильность, растворимость (для растворимых и биорастворимых вставок), физико-химические свойства (прозрачность, сплошность, шероховатость поверхности, эластичность, прочность и др.).

21.9. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Перспективы развития лекарственных средств для применения в офтальмологии связаны с разработкой и выпуском глазных терапевтических систем (ГТС) новых поколений с регулируемым высвобождением и направленной доставкой действующих веществ в очаг патологии.

Насыщение фармацевтического рынка офтальмологическими лекарственными средствами возможно за счет постоянного расширения ассортимента на основе оригинальных субстанций, поиска и изучения новых вспомогательных веществ, совершенствования технологий изготовления, оснащения производителей передовым технологическим оборудованием, которое позволило бы выпускать новые препараты высокого качества, имеющие высокую биодоступность, стойкость в процессе хранения, и отличающихся простотой и удобством в применении пациентами.

Расширение ассортимента препаратов для офтальмологии, а также создание условий производства в соответствии с принципами GMP позволят максимально снизить валютные затраты на закупку препаратов у иностранных фирм и выведут отечественных производителей с конкурентно-способной продукцией на мировой фармацевтический рынок.

ГЛАВА 22. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

22.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Для фармацевтической промышленности, как и для других отраслей производства, характерна смена поколений выпускаемой продукции. За последние десятилетия среди лекарственных форм сменилось несколько поколений (см. главу 1, раздел «Проблемы и пути совершенствования фармацевтической технологии»):

1. *Традиционные лекарственные формы.*
2. *Пролонгированные лекарственные формы.*
3. *Лекарственные формы с контролируемым высвобождением действующих веществ.*
4. *Лекарственные формы для направленного транспорта и доставки лекарственных веществ в мишени.*

Некоторые ученые (Bhaskara R. Jasti and Tapash K. Ghosh) выделяют пятое поколение лекарств – *генную терапию*, которую связывают с направленной доставкой терапевтических агентов в генетически пораженные клетки методами генной инженерии и нанотехнологии.

Традиционные лекарственные формы (у которых короткая биофармацевтическая фаза, неудовлетворительная биодоступность и высокая частота применения) и даже препараты с пролонгированным эффектом, характеризуются тем, что концентрация действующих веществ в кровотоке не регулируется и часто отличается от терапевтической. Оптимальным приближением к природным физиологическим процессам организма человека обладают лекарственные формы 3-го и 4-го поколений, главным преимуществом которых является регулируемость и программируемость высвобождения действующих веществ.

Совершенствование регулируемости и направленности действия биологически активных веществ в последние годы является главным направлением в развитии фармацевтической технологии. Наибольшее внимание среди лекарственных форм с регулируемой скоростью высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) заслуживают *терапевтические лекарственные системы*.

Терапевтические системы (ТС) в отличие от традиционных не распадаются сразу же после их введения в организм, а функционируют в течение требуемой длительности терапевтического действия. Большое преимущество ТС состоит в том, что их однократное введение в организм обеспечивает продолжительное действие, обеспечивая на постоянном уровне терапевтическую концентрацию. Такие формы гарантируют стабильное снабжение организма лекарственными веществами и уменьшение их побочных эффектов, они обеспечивают точность дозирования, безопасность, широкий спектр действия и удобство для пациента. Применение ТС дает возможность уменьшить курсовую дозу ЛВ.

Время высвобождения лекарственных веществ зависит от вида терапевтической системы, оно может составлять от нескольких суток до нескольких лет, что особенно важно для лечения хронических заболеваний. В этот период терапевтические системы должны обеспечить постоянную концентрацию лекарственной субстанции в организме. Скорость высвобождения лекарственных веществ не зависит от его количества в системе и согласуется с кинетикой нулевого порядка, она уменьшается одновременно с уменьшением количества субстанции в данной форме, а зависит от свойств вспомогательных веществ и вида системы. ТС характеризуется не дозой, а количеством лекарственной субстанции, дошедшей до организма в единицу времени.

Терапевтические лекарственные системы должны частично или полностью характеризоваться:

- пролонгированным действием;
- регулируемым или программируемым высвобождением ЛВ;
- целевым транспортом ЛВ к органу-мишени.

К «идеальной» ТС предъявляется ряд **требований**: простота получения; стабильность и сохранность при хранении и приеме (в том числе стерильность); отсутствие токсичности и аллергентности; обеспечение защиты действующего вещества от деградации; аккумулялирование препарата в месте действия и высвобождение его в терапевтической дозе; биodeградируемость при минимальной токсичности.

ТС, как правило, состоит из следующих элементов:

- лекарственное вещество (которое каким-либо способом присоединено к носителю или включено в него);
- терапевтическая программа;

- носитель всей системы или источник энергии;
- элемент связи с биологической системой – акцептором или элемент «узнавания», обеспечивающего процесс специфического узнавания и связывания веществ.

22.2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

К преимуществам терапевтических систем с контролируемым высвобождением лекарственных веществ относятся: более эффективная терапия; исключение возможности как передозировки, так и недозировки; поддержание концентрации действующего вещества на необходимом уровне; более редкие введения препарата; удобство для пациента.

В тоже время системы с контролируемым высвобождением имеют некоторые недостатки, которые заключаются в возможной токсичности и бионесовместимости материалов, входящих в состав таких систем, образовании нежелательных продуктов распада, необходимости хирургического вмешательства для инсталляции или удаления системы, возможном дискомфорте пациента, достаточно высокой стоимости по сравнению с традиционными лекарственными формами. На основании перечисленных выше достоинств и недостатков систем с регулируемым высвобождением лекарственных веществ, можно сформулировать требования к такой системе: она должна быть инертной, биосовместимой, механически прочной, удобной для пациента, способной инкорпорировать в себя достаточное количество лекарственных веществ, легко инсталлироваться и извлекаться из организма, технология ее изготовления должна быть простой и система должна легко подвергаться стерилизации.

Терапевтические системы с контролируемым высвобождением делят на группы в зависимости от *механизмов высвобождения* и от *путей проникновения лекарственного средства в организм* больного. Их подразделяют на:

- пассивные, у которых силы, вызывающие высвобождение ЛВ, возникают внутри системы (диффузия, осмос и др.);
- активные, у которых силы, высвобождающие ЛВ, возникают под действием набухания или биодеструкции в организме;
- самопрограммирующиеся, высвобождение из которых происходит по

эндосигналу, например инсулиносодержащие системы реагируют на уровень глюкозы в крови.

В настоящее время рассматривают три основных типа контролируемого высвобождения лекарственных веществ, при которых наблюдаются различные концентрационные профили их содержания в плазме (рис. 22.1). Для 1-го типа высвобождения характерно поддержание постоянной концентрации БАВ в течении заданного промежутка времени. Такой механизм высвобождения используется в случаях, когда необходимо поддержание концентрации лекарственных веществ в крови на стабильном терапевтическом уровне в течении длительного промежутка времени.

2-й тип обеспечивает циклическое высвобождение лекарственных веществ в течении длительного периода. Терапевтические системы с таким механизмом высвобождения могут быть использованы при терапии, которая требует эпизодического увеличения концентрации лекарственных веществ, которое следует после периода «отдыха» (т.е. когда концентрация действующих веществ резко падает ниже терапевтического уровня).

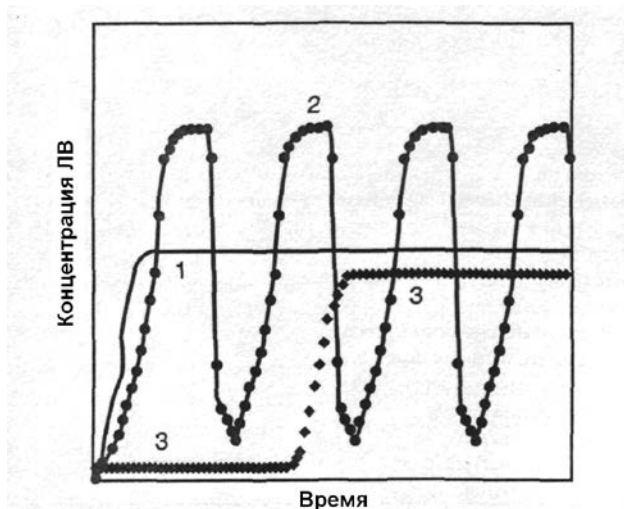


Рис. 22.1. Основные типы концентрационных профилей контролируемого высвобождения ЛВ:

1 – постоянный в течении длительного периода времени, 2 – циклический в течении длительного периода времени, 3 – доставка ЛВ происходит под воздействием определенных факторов среды или других внешних воздействий

При 3-м типе контролируемое высвобождение происходит под действием изменений в организме или каких-либо других внешних факторов. Изменение рН, температуры или концентрации БАВ может спровоцировать высвобождение

ние ЛВ из системы. Например, при лечении диабета важным является то, чтобы выделение инсулина происходило только после того, как содержание глюкозы в крови достигнет определенного критического уровня. Таким образом, этот тип систем доставки лекарственных веществ должен иметь в своем составе чувствительные к концентрации глюкозы курьеры, которые будут регулировать высвобождение инсулина в кровотоки.

ТС могут **высвободить** ЛВ путем следующих **механизмов**:

- диффузии – резервуарные и матричные, выполненные из стабильных и деградирующих полимеров;
- химического разрушения полимера по осмотическому механизму или активацией растворителями;
- с магнитным и ультразвуковым регулированием высвобождения, а также с управлением микрокомпьютерами.

Диффузия происходит, когда лекарственное вещество выходит из системы с контролируемым высвобождением в окружающую среду. Такая диффузия может происходить на макроскопическом уровне (через отверстия в матрице системы) или на молекулярном уровне (прохождение между молекулами матрицы). Полимер и активное вещество могут образовывать гомогенную систему (рис. 22.2). Примером матричных систем с контролируемым высвобождением являются полимерные микросферы.

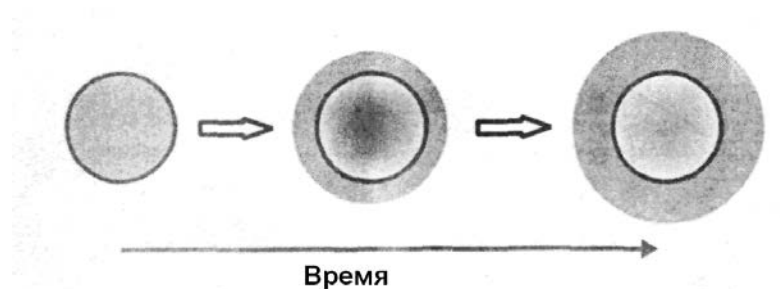


Рис. 22.2. Диффузия лекарственных веществ из гомогенных ТС с контролируемым высвобождением

Системы, реагирующие на изменения окружающей среды, обеспечивают высвобождение лекарственных веществ только в особых условиях. До тех пор пока такая система не попадает в определенную среду, она непроницаема для БАВ. Такие системы принципиально отличаются от резервуарных и матричных

систем, которые являются стабильными в биологических средах и не изменяют своих размеров путем набухания или деградации.

Системы контролируемого набухания изначально являются сухими, а после попадания в организм, они абсорбируют воду или другую жидкость организма и набухают. При набухании увеличивается размер полимерной системы и растворитель проникает внутрь системы, обеспечивая диффузию лекарственных веществ через сетку набухшей системы в окружающую среду. В качестве материала для таких систем используют гидрогели, которые набухают без растворения при попадании в воду или другую биологическую жидкость. Такие гидрогели могут абсорбировать значительное количество жидкости (60-90%). Состав гидрогелей может быть подобран таким образом, что набухание будет происходить только при изменении определенных параметров окружающей среды, например температуры, рН, ионной силы и др. (табл. 22.2).

Таблица 22.2

Гидрогели, чувствительные к изменениям окружающей среды,
применяемые в системах доставки ЛВ

Фактор окружающей среды	Гидрогель	Механизм действия
рН	Кислотные и основные гидрогели	Изменение рН, набухание, высвобождение лекарственных веществ
Ионная сила	Гидрогели, содержащие электрон-акцепторную группу	Образование электрон-донорного соединения, изменение заряда комплекса, набухание, высвобождение лекарственных веществ
Ферменты	Гидрогели, содержащие иммобилизованные ферменты	Присутствие субстрата, ферментатическое преобразование, продукт приводит к набуханию гидрогеля, высвобождение лекарственных веществ
Магнитное поле	Магнитные частицы распределены в микрочастицах альгината	Применение магнитного поля, изменение размера пор гидрогеля, набухание, высвобождение лекарственных веществ
Температура	Термочувствительные гидрогели (поли (N-изопропилакриламид))	Изменение температуры, изменение связей полимер-полимер и вода-полимер, набухание, высвобождение лекарственных веществ
Электрическое поле	Полиэлектролитные гидрогели	Применение электрического поля, изменение заряда мембраны, электрофорез заряженного лекарственного вещества
Ультразвук	Этилен-виниловые гидрогели	Воздействие ультразвука, повышение температуры, высвобождение

		лекарственных веществ
--	--	-----------------------

Набухание гидрогелей может быть обратимым после прекращения воздействия определенного фактора, и таким образом, это приведет к прекращению высвобождения ЛВ из системы. Большинство рН-чувствительных гидрогелей набухают при высоких значениях рН и возвращаются в первоначальное состояние при низких значениях рН. Таким образом, наиболее приемлемо их применять при оральном пути введения. ЛВ будет оставаться внутри системы при низких значениях рН в желудке и высвобождаться при попадании в тонкий кишечник, где наблюдаются высокие значения рН.

Все описанные ранее системы не изменяют своей химической структуры при введении в организм. Однако, в последнее время большое внимание и значительное количество исследований было проведено по разработке *биodeградируемых систем*. Такие матрицы разрушаются внутри тела под воздействием естественных биологических процессов, таким образом не требуется извлечение системы из организма после высвобождения из нее лекарственных веществ.

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением, в зависимости от ***физико-химических принципов действия и строения***, делят на несколько типов:

Резервуарные ЛФ. В них лекарственное вещество заключено внутрь резервуара, ограниченного мембраной. Скорость диффузии БАВ через мембрану и определяет скорость высвобождения.

Монолитные и матричные ЛФ. Лекарственные вещества заключены в виде растворов или суспензий в полимерную матрицу.

Биodeградирующие ЛФ. Они постепенно растворяются или химически распадаются в процессе применения под воздействием биологических сред организма. Основой служат растворимые или гидролизующиеся полимеры. Скорость диффузии зависит от скорости набухания полимера.

Оsmотические ЛФ (мини-насосы). В таких системах скорость высвобождения действующих веществ зависит от роста осмотического давления внутри системы. Они представляют собой смесь лекарственных веществ и осмотического агента (соли), окруженных полупроницаемой мембраной.

Механические инфузионные насосы. В этих системах скорость высвобождения ЛВ задается микропроцессором. Это сложные электронные устройства, воспринимающие сигнал о состоянии организма и его потребностях в данном ЛВ (например, при диабете – инсулин).

В резервуарных (мембранных) системах ЛВ заключено внутрь резервуара, ограниченного мембраной. В зависимости от химического строения мембрана может быть проницаема для веществ, растворимых в воде или липидах. Благодаря микропористому строению мембраны выход лекарственного вещества может происходить посредством диффузии в зависимости от разности концентрации вещества по обе стороны мембраны. Скорость диффузии ЛВ через мембрану и определяет скорость высвобождения. При этом учитывается проницаемость мембраны для ЛВ, размеры, однородность и извилистость пор, гидро-, липофильность и другие параметры мембраны. Простейшей моделью такой системы являются микрокапсулы.

Источник энергии необходим для транспорта лекарственного вещества из его резервуара к отдающему отверстию. В большинстве ТС отдающим отверстием является поверхность мембраны. В качестве материала для мембраны широко используют полимеры типа "Хрономер". Это название характерно для группы полимеров с различными физическими свойствами (твердые, желеобразные, резиноподобные вещества).

Матричные (монолитные) системы представляют собой ЛВ, помещенное в полимерную матрицу, которая либо растворяется (биодеструктирующие), либо набухает (неразрушимые) под действием биологических сред организма. Неразрушимые системы представляют собой раствор или суспензию ЛВ в полимере, и изготавливают их в виде пленок, шаров, палочек или иной формы, которые вводятся в полости организма или имплантируют под кожу. Особый интерес вызывают системы на основе биодеструктирующих носителей, которые при контакте с жидкостями организма постепенно переходят в растворенное состояние или подвергаются биоэрозии. Скорость диффузии ЛВ зависит от скорости набухания или растворения полимера. Основой для создания матриц служат гидролизующиеся или биodeградирующие полимеры, которые в зависимости от природы подразделяют на:

- гидрофильные (производные целлюлозы, альгиновой и акриловой

кислот, агар-агар, коллаген и др.);

- гидрофобные (натуральные воски, синтетические триглицериды жирных кислот, высшие жирные спирты и т.д.);
- инертные, образованные нерастворимыми полимерами (ПВХ, полиэтилен, сополимеры винилацетата, винилхлорида и др.);
- неорганические (бентониты, цеолит, кальция фосфат, бария сульфат и т.п.).

Среди достоинств матричных систем доставки по сравнению с резервуарными отмечается возможность существенного уменьшения размера и отсутствие необходимости введения для резервуара регулирующих элементов. Недостатком неразрушимых матричных систем является необходимость извлечения их из организма по окончании терапевтического действия.

В осмотических системах (мини-насосы) скорость высвобождения ЛВ зависит от значения осмотического давления внутри системы. Они, как правило, представляют собой смесь ЛВ и осмотического агента, окруженной полупроницаемой мембраной.

ТС **с магнитным регулированием** позволяют при однократном применении в течение длительного времени поддерживать уровень лекарственного средства внутри желаемого терапевтического диапазона концентраций; обеспечивать избирательность транспорта ЛВ и тем самым снизить уровень его в остальной части организма; уменьшить необходимость в последующем вмешательстве медперсонала; предохранять лекарственное средство от разрушения и сделать лечение более комфортным для больного.

Более перспективными считаются ТС, **работающие по принципу обратной связи**: скорость высвобождения лекарственного вещества из них регулируется микропроцессором с учетом физиологической необходимости.

В перспективных системах доставки должны осуществляться не только внешнее регулирование и программирование, но и саморегулирование распределения лекарственного средства на основе замкнутого цикла обращения при участии сенсоров. Принцип сенсорного регулирования основывается на биохимических процессах организма. Саморегулирование может осуществляться за счет гормонов, углеводов, жиров, ферментов, электролитов, содержащихся в организме, отношения глюкоза – гликоген, значения рН, электрических сигналов биосистем и т.д. Создаваемые терапевтические

системы должны быть минимальных размеров и подвергаться биоразрушению, чтобы снизить риск побочных реакций.

ТС по *механизму действия* их делят на системы общего действия (для перорального, трансдермального и парентерального путей введения) и на системы локального действия (для введения в глаз, матку, ректальный и внутриматочный путь введения).

В зависимости от *пути введения* системы доставки ЛВ делят на следующие группы:

- *пероральные и защечные*: оральные системы контролируемого высвобождения; осмотические системы для высвобождения ЛВ в желудочно-кишечном тракте; коллоидные системы; системы с обратной связью; системы с пульсирующей подачей активного компонента; системы с мгновенным растворением ЛС; буккальные таблетки и лепешки; адгезивные пластыри;
- *трансдермальные (ТС)*: наклеиваемые полоски с высвобождением лекарственного средства в течение 1-7 дней; системы «Azone»; наклеиваемые системы с «пульсирующей» подачей лекарственного средства (мази, кремы, лосьоны, аэрозоли, пластыри);
- *офтальмологические*: системы с введением лекарственного средства под веко; пролонгированные глазные системы, пленки, глазные вставки;
- *внутриматочные*: вагинальные терапевтические системы, суппозитории и таблетки; осмотические мини-насосы для ректального введения; системы для введения лекарств через нос;
- *системы различного типа*: инфузионные и имплантируемые системы; наружные осмотические насосы; стоматологические системы; монолитные матричные системы на гидрофильных и гидрофобных композициях; многофазные липосомальные системы и др.

22.3. Пероральные ТС

Этот вид ТС следует рассматривать как дальнейшее развитие и усовершенствование лекарственных форм, так как они представляют собой, как правило, системы с саморегуляцией и обратной связью. Основным компонентом этой системы является макромолекулярная полимерная мембрана, регулирующая отдачу и фиксацию ЛВ в зависимости от его содержания в крови. Такая саморегуляция осуществляется благодаря тому, что макромолекулы используе-

мого полимера обладают способностью изменять свою конформацию в зависимости от концентрации ЛВ в крови.

На высвобождение лекарственных веществ из них влияют такие факторы, как природа вспомогательных веществ; соотношение количества полимера и ЛВ; форма матричной системы; наличие оболочки.

Основными технологическими способами получения пероральных ТС являются – **покрытие их оболочкой и инкорпорирование**.

Среди ТС, полученных путем инкорпорирования, большой интерес представляют **матричные таблетки**. В них вспомогательные вещества (ВВ) образуют непрерывную **сетчатую структуру** (матрицу), в которой равномерно распределены ЛВ. Матрица медленно растворяется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или выводится из организма в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. Такие таблетки еще называют **скелетными или каркасными**. Кроме того, матрица является барьером, который ограничивает контакт ЛВ с жидкостями ЖКТ и контролирует ее высвобождение.

В зависимости от природы ВВ матрицы подразделяют на: *гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические*.

Гидрофильные (гидроколлоиды) матрицы содержат производные целлюлозы, альгиновой кислоты, агар-агар, полимеры акриловой кислоты и др.

Гидрофобные (липидные) – это натуральные воски (карнаутский) или синтетические триглицериды жирных кислот: миристиновой, пальмитиновой, стеариновой; гидрированных растительных масел, высшие жирные спирты.

Инертные матрицы образованы нерастворимыми полимерами (поливинилхлорид, полиэтилен, сополимеры винилацетата, винилхлорида, микрокристаллическая целлюлоза).

Неорганические матрицы получают с помощью нерастворимых веществ: двузамещенный кальция фосфат, аэросил, бария сульфат, бентонит, цеолит и др.

Как правило, матричные таблетки получают прямым прессованием из смеси ЛВ и ВВ; микрогранул и микрокапсул или сухого гранулята с использованием полимера.

Скорость высвобождения веществ из системы можно регулировать изменением площади поверхности, толщины и проницаемости мембраны. Пористость матрицы оказывает значительное влияние на скорость высвобождения ЛВ, которую регулируют силой давления прессования, степенью измельчения составляю-

щих компонентов матрицы, количеством легкорастворимых веществ – преобразователей. В качестве преобразователей используют натрия хлорид, ПЭГ и др.

Эти вещества, растворяясь в проникающей жидкости, увеличивают в матрице количество заполненных растворителем капилляров, что повышает скорость диффузии ЛВ. Однако наличие в матрице большого количества пор, заполненных воздухом, служит барьером и уменьшает скорость диффузии ЛВ. Как правило, преобразователь вводят в состав таблетки простым смешиванием с компонентами матрицы, что приводит к равномерному их распределению. Есть и другие пути получения таких таблеток.

Представителем данных таблеток являются таблетки «Орос», выполняющие функции осмотического насоса. Они состоят из ядра с водорастворимыми лекарственными субстанциями и ВВ, а также полупроницаемой нерастворимой мембраной, в которой с помощью лазера проделывается отверстие. Когда вода проникает через пленку, вещество в ядре медленно растворяется. Образующийся насыщенный раствор всасывает под действием осмотического давления новую порцию воды, которая проникает через мембрану и непрерывно выдавливает раствор с действующим веществом через отверстие наружу (в желудок или кишечник) (рис. 22.3).

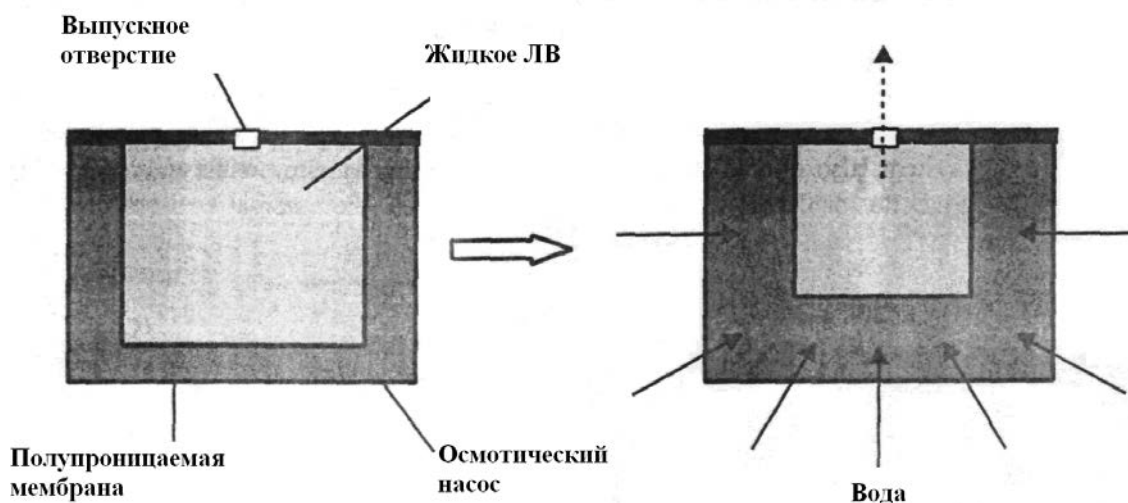


Рис. 22.3. Пероральные терапевтические системы типа «ОРОС»

В двухкамерных системах L-OROS HARDCAP слой ЛВ и осмотический насос заключены в твердую желатиновую капсулу, покрытую полупроницаемой мембраной, контролирующей степень высвобождения ЛВ. Система также

имеет барьерный слой, изготовленный из инертного материала, который отделяет слой ЛВ от осмотического насоса и препятствует реакции ЛВ с осмотическим насосом. Выпускное отверстие в мембране проделывают с помощью лазера со стороны, противоположной осмотическому насосу.

В системах L-OROS SOFTCAP жидкое ЛВ заключено в мягкую желатиновую капсулу, окруженную барьерным слоем, осмотическим насосом и полупроницаемой мембраной. Барьерный слой защищает желатиновую капсулу от растворения и смешивания ЛВ и осмотическим насосом. Выпускное отверстие в системах L-OROS SOFTCAP проделано через полупроницаемую мембрану, барьерный слой и мягкую капсулу. Осмотический насос сжимает желатиновую капсулу и выталкивает ЛВ через выпускное отверстие.

Преимущество такой формы заключается в том, что введение действующих веществ не зависит от pH и от возможности точного расчета степени высвобождения.

Пока в системе находится лекарственная субстанция в нерастворимой форме, высвобождение идет с постоянной скоростью согласно уравнения:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} \cdot K \cdot P_s \cdot S, \quad (22.1)$$

где $\frac{dm}{dt}$ – количество субстанции, высвобожденной во времени, кг/час;

A – верхняя оболочка;

h – толщина оболочки, м;

K – коэффициент проникновения оболочки для воды, час⁻¹Pa⁻¹;

P_s – осмотическое давление насыщенного раствора лекарственной субстанции, Pa;

S – растворимость лекарственной субстанции, кг/м³.

Количество лекарственной субстанции и время, за которое исходит высвобождение, согласованное с уравнением нулевого порядка, определяется по формуле:

$$m_2 = m_t \left(1 - \frac{S}{d} \right), \quad (22.2)$$

$$t_2 = m_t \left(1 - \frac{S}{d} \right) \cdot \frac{1}{dm/dt}, \quad (22.3)$$

где m_2 – количество высвобожденной субстанции;

m_t – интегральное количество лекарственной субстанции, которая находится в системе, кг;

S – растворимость лекарственной субстанции, кг/м³;

d – плотность таблетки, кг/м³;

t_2 – время высвобождения;

$\frac{dm}{dt}$ – постоянная высвобождения, согласно кинетики нулевого порядка, кг/час.

Из уравнения можно вычислить радиус дозирующего отверстия для желаемого количества лекарственного средства, высвобождающегося за определенное время. Примером таких таблеток является тазоламид, который нашел применение для снижения глазного давления при глаукоме. Это таблетки, покрытые оболочкой, диаметром 8 мм, с диаметром дозирующего отверстия 0,12 мм. Через 6 часов ЛВ высвобождается из них с постоянной скоростью (15 мг/час).

В настоящее время опробированы пероральные ТС с лития сульфатом, железа сульфатом и индометацином и др.

Известны системы, предназначенные для труднорастворимых в воде ЛВ, которые называют «Пушпульный ОРОС». Эти ТС имеют две камеры, отделенных эластичной перегородкой. Одна из камер с отверстием, содержит суспензию ЛВ. Вторая – отделена от первой эластичной оболочкой и заполнена осмотически активным веществом (натрия хлорид). Возникшее при растворении натрия хлорида осмотическое давление действует на эластичную перегородку и выталкивает с постоянной скоростью лекарственную субстанцию через микроотверстия наружу.

При разработке лекарственных систем **для ротовой полости** необходимо учитывать два основных различия между буккальным и сублингвальным путями введения ЛВ. Во-первых, эти две слизистые значительно различаются по их способности всасывать ЛВ. Во-вторых, гладкая мускулатура буккальной области относительно малоподвижна, в отличие от сублингвальной области, которая ко всему прочему обильно омывается слюной. Таким образом, буккальная слизистая более подходит для пролонгированного высвобождения

ЛВ, для транспорта молекул с меньшей проникающей способностью, и, возможно, для ЛВ белковой природы.

В связи с низкой проницаемостью буккальной слизистой в состав ТС часто вводят вещества, усиливающие проницаемость ЛВ через слизистую (пенетранты). Для этих целей используют различные эфиры: аprotинин, азон, бензалкония хлорид, цетилпиридиновые соли, циклодекстрины, лауриловая кислота и ее соли, пропиленгликоль, фосфолипиды, ментол, салицилаты, ЭДТА и ее соли, сульфоксиды и алкильные гликозиды.

Большинство буккальных ТС были разработаны для преодоления двух основных ограничивающих факторов для данного пути введения: недостаточно быстрое высвобождение ЛВ из системы и вымывание их из зоны всасывания. Последнее связано с наличием слюны, которая является растворителем для ЛВ, поэтому при создании оральных резервуарных ТС используют гидрофильные материалы. Для буккальных ТС часто используют биоадгезивные полимеры, которые могут присоединяться к биологическому субстрату. Термин «мукоадгезивные» используется, когда субстратом является ткань слизистой оболочки. К ним относятся синтетические полимеры: полиакриловая кислота, гидрокси-пропил метилцеллюлоза, производные полиметакрилата, полиуретаны, эпоксидные смолы (резины) и натуральные полимеры, такие как цемент, гиалауроновая кислота и хитозан. Хитозан – производное хитина, который представляет собой аминополисахарид, извлекаемый из измельченных оболочек ракообразных, таких как креветки и крабы. Хитозан по своей химической структуре схож с целлюлозой и растительной клетчаткой, имеет с ними много общих свойств, но хитозан имеет положительный заряд и поэтому активно притягивает жиры.

В общем, мукоадгезионные ТС могут использоваться как для сублингвального, так и буккального применения. Они обеспечивают наступление фармакологического действия ЛВ в течение 1-3 минут после введения и длительность действия в течение от 30 минут до 5 часов.

ТС для контролируемого высвобождения ЛВ через слизистую оболочку ротовой полости обычно состоит из непроницаемой основы и слоя мукоадгезионного полимера, содержащего ЛВ (рис. 22.4 а). Размер и форма зависит от места аппликации (буккальный, сублингвальный или гингивальный). Длительность адгезии к слизистой зависит от типа и плотности полимера.

Скорость высвобождения ЛВ регулируется кинетикой растворения полимера в большей степени, чем скоростью диффузии ЛВ через полимер.

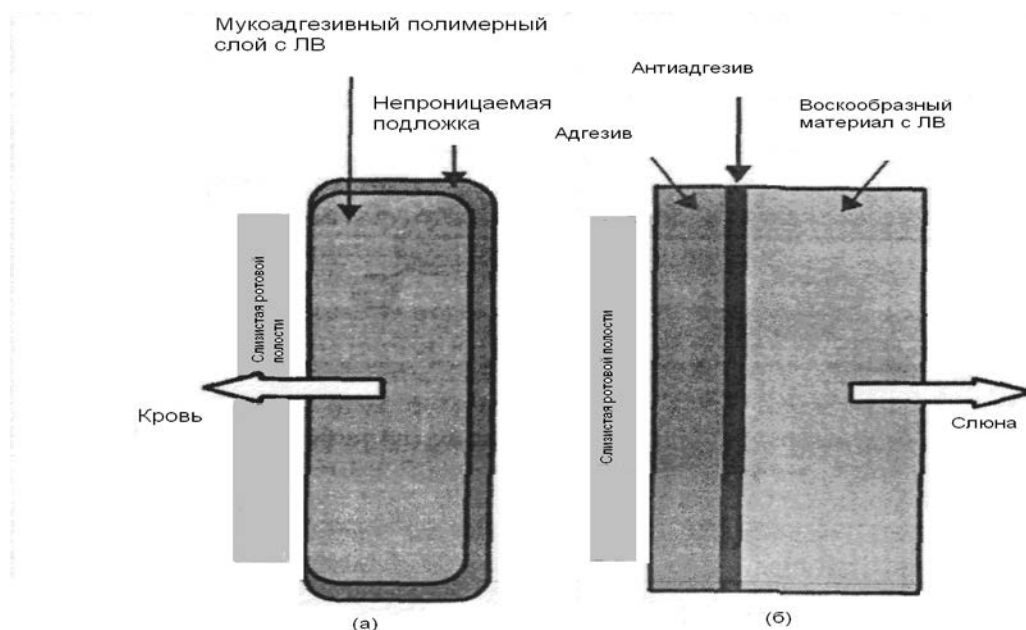


Рис. 22.4. ТС для: (а) – системного транспорта ЛВ через слизистую ротовой полости и (б) – для местного применения в ротовой полости

ТС для местного применения в ротовой полости также обычно состоит из трех слоев (рис. 22.4 б). Верхний слой состоит из неадгезионного воскообразного вещества, содержащего ЛВ. Средний слой состоит из антиадгезионного материала (магния стеарат) и нижний слой предназначен для крепления к слизистой оболочке и состоит из полимера. Такая трехуровневая система обеспечивает постоянную концентрацию ЛВ в слюне (обычно антисептические препараты) в течение трех часов.

На основе биорастворимых полимеров разработаны лекарственные пленки для профилактики ишемической болезни (Тринитролонг и Динитросорбилонг, содержащие нитроглицерин и нитросорбид).

Буккальные и сублингвальные ТС являются перспективным направлением в современных исследованиях, целью которых является решение вопросов системного транспорта ЛВ, для которых является неприемлемым путь введения через ЖКТ.

Известно, что многие лекарственные вещества (ацетилсалициловая кислота, индометацин, скополамин, нитроглицерин и др.), вводимые через рот

оказывают значительное влияние на ЖКТ и часто приводят к его заболеваниям. Введение же в кровь с помощью инъекций, хотя и предотвращает их вредное влияние на ЖКТ, но не может обеспечить равномерное, дозированное и длительное введение лекарств.

Поэтому во многих странах мира разработаны лекарственные формы дозированного, непрерывного введения ЛВ в кровотоки через кожный покров, минуя ЖКТ и избегая недостатков инъекционного введения. Это трансдермальные терапевтические системы (ТТС).

22.4. ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько преимуществ.

- В сравнении с пероральным назначением возможность обеспечить более быстрое действие лекарств.
- Возможность избежать проблем, связанных с пероральным приемом: инактивация или снижение активности лекарства в результате метаболизма в ЖКТ и печени, а также связанные с этим неблагоприятные реакции.
- Возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций.
- Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций.
- Снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени.
- Удобство применения препарата пациентами.
- Уменьшение необходимой дозы препарата, так как снижаются потери препарата, связанные с метаболизмом.

В тоже время для трансдермальной доставки ЛВ существует несколько ограничений:

- Возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей.
- Необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами.

- Трансдермальная система доставки препаратов может быть использована только для веществ, обладающих определенными физико-химическими свойствами, и проникновения в кожу в терапевтически эффективном количестве.

При применении ТТС нужно учитывать не только физико-химические свойства ЛВ, но и физиологическое состояние поверхности кожи (воспаление, степень повреждения рогового слоя, проницаемость, возрастные и этические различия и др.).

Процесс кожной абсорбции ЛВ зависит от интенсивности кровоснабжения и химического состава поверхности кожи. Кровоснабжение кожи идет из глубокой части дермы. В коже кровь на 60% является венозной. Здоровая кожа является хорошим барьером по отношению к разным факторам среды. Образующийся в клетках эпидермиса кератин придает ему устойчивость к различным механическим, физическим и химическим воздействиям. Выбрасываемые сальными железами липиды, смешиваясь с липидами кератиноцитов образуют на поверхности кожи жировую смазку, которая обеспечивает ее проницаемость и бактерицидность. С точки зрения физико-химических законов диффузии, кожа рассматривается как простая мембрана.

Для описания транспорта ЛВ через поверхностный эпителий была предложена рандомизированная модель. Как показано на рисунке 22.5 клетки, богатые белками отделены одна от другой тонким слоем мелкоклеточных липидов, находящихся в поверхностном эпителии. Размер клеток различен, но его общая средняя поверхность, средняя толщина клетки и межклеточного пространства являются постоянными.

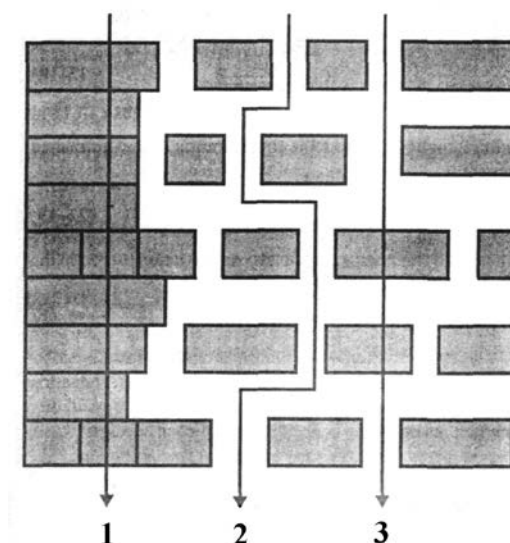


Рис. 22.5. Рандомизированная модель поверхностного эпителия.

Стрелками 1, 2, 3 показаны три возможных пути диффузии ЛВ

Согласно этой модели транспорт ЛВ может происходить по трем параллельным маршрутам: 1) через клеточное и межклеточное пространство, 2) через внутриклеточное пространство 3) через липидные слои, заключенные между богатыми белком клетками и поверхностным эпителием.

К лекарственным веществам, вводимым в организм с помощью ТТС, предъявляются следующие требования:

- они должны обладать достаточной проницаемостью через кожу, чтобы достигать кровотока в необходимых количествах;
- должны быть высокоэффективными, т.е. в малых количествах оказывать терапевтическое действие;
- обладать хорошей толерантностью к коже;
- быть пригодными для профилактического, длительного применения или для заместительной терапии.

Скорость высвобождения ЛВ зависит от площади поверхности участка кожи, на котором находится ЛВ, а также от состава ТТС и способа нанесения.

Среди факторов, влияющих на проницаемость кожи, выделяют:

Гидратацию поверхностного эпителия. Чем выше гидратация, тем выше проницаемость.

Растворимость ЛВ в поверхностном эпителии.

Наличие вспомогательных веществ Растворители и ПАВ могут усиливать проницаемость ЛВ через кожу.

Значение pH. Согласно теории pH-распределения только неионизированные формы ЛВ могут преодолеть липидные мембраны барьер в значительных количествах. Диффузия ионизированных препаратов через кожу будет незначительная, особенно при значениях pH способствующих ионизации молекул.

Связывание ЛВ с кожей. Кожа выступает в качестве резервуара для некоторых молекул ЛВ. При этом связанная фракция ЛВ не способная диффундировать в более глубокие слои, что понижает степень проницаемости и повышает время адсорбции.

Метаболизм ЛВ в коже. Метаболизм ЛВ в течении транспорта через кожу влияет на биодоступность и является причиной существенного различия

между результатами исследований *in vivo* и *in vitro*. Окисление, восстановление, гидролиз является кинетическими процессами, и влияют на транспорт ЛВ через кожу.

Наличие пенетрантов. Транспорт ЛВ через кожу может быть более интенсивен при использовании специальных веществ, усиливающих проницаемость кожи – пенетрантов. Ионогенные ПАВ обеспечивают трансдермальное прохождение за счёт разрушения липидных слоёв поверхностного эпителия и путём денатурации кератина.

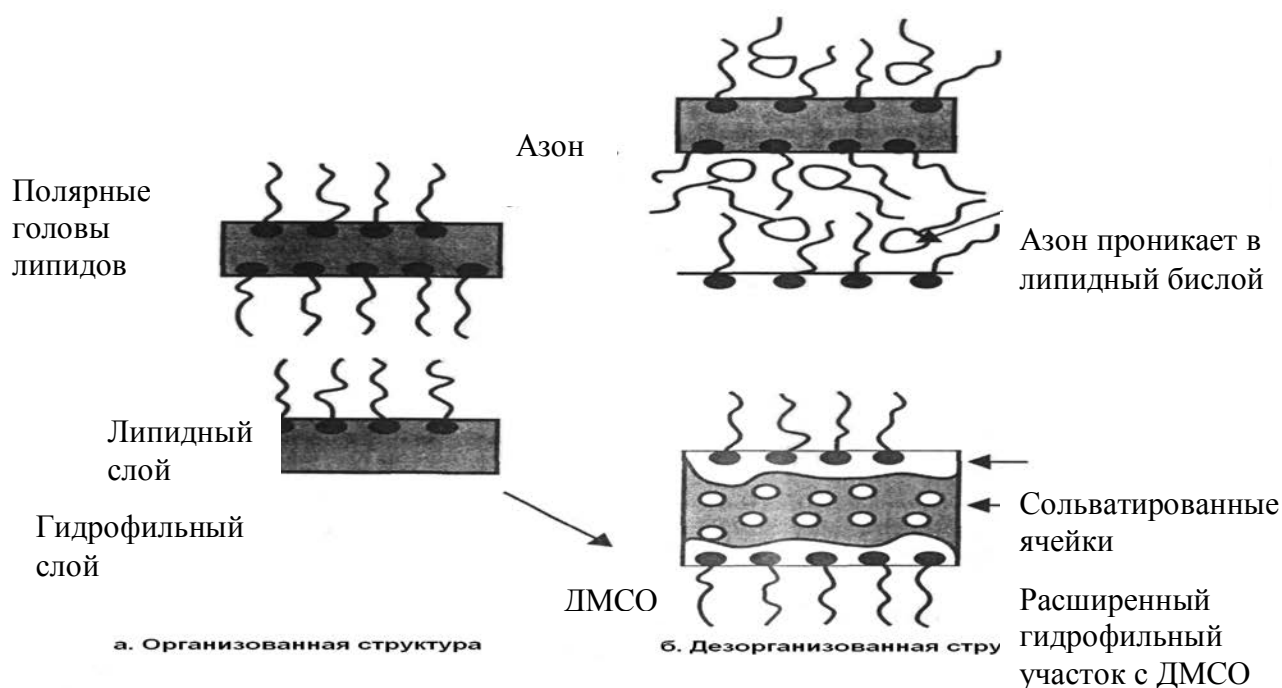


Рис. 22.6. Схематическое изображение взаимодействия пенетрантов азона и диметилсульфоксида (ДМСО) с внутриклеточными липидами поверхностного эпителия:

а – относительно организованная структура липидных бислоев, б – нарушение структуры липидов под воздействием азона и ДМСО.

Азон или лаурокапрам (1-додecil-азациклопентан-2-он) представляет собой маслянистую жидкость, не растворимую в воде и хорошо растворимую в органических растворителях (рис 22.6) и является одним из более эффективных пенетрантов. Азон может быть введён в состав препарата или им можно обрабатывать кожу в присутствии пропиленгликоля. Механизм действия азона заключается в разрушении слоёв внутриклеточных липидов поверхностного эпителия.

Другим примером пенетрантов является диэтилсульфоксид (ДМСО), который проникает в гидрофильные слои и взаимодействует с полярными частями липидов, образуя большие сольватационные ячейки, которые формируют гидрофильную область между полярными слоями липидов.

В основу существующих классификаций ТТС положены технологический и фармакокинетический принципы.

Классификация ТТС по технологическому принципу выделяет 4 типа:

1. Системы на базе полупроницаемых мембран (Трансдерм-скоп – со скополамином; Трансдерм-нитро – с нитроглицерином; Катапрес ТТС – с клонидином; Эстрадерм – с эстрадиолом).

2. Полидисперсные системы на базе насыщенных лекарственными веществами адгезивов (Системы с нитроглицерином – Нитродур II, Депонит, Минитран; система с изосорбитдинитратом – Франдоль).

3. Дисперсные системы на базе полимерных некогезионных матриц, обеспечивающих заданную скорость диффузии (Системы с нитроглицерином - Нитродур, НТС).

4. Полидисперсные системы микрорезервуарного типа (с нитроглицерином – Нитродиск; контрацептивная система с прогестином и эстрогеном).

Классификация ТТС по фармакокинетическому принципу:

1. ТТС с контролируемым проникновением через полимерную мембрану.

2. ТТС с контролируемой диффузией из полимерной матрицы.

3. ТТС с контролируемым градиентом ЛВ в резервуаре.

4. ТТС с контролируемой дробностью микрорезервуаров.

Первая группа представляет собой ТТС резервуарного типа, в которой резервуар с ЛВ расположен между непроницаемыми слоями и полимерной мембраной, регулирующей высвобождение. Вторая группа объединяет системы дисперсионного типа, в которых ЛВ включено в гидрофильную или липофильную матрицу с определенной площадью поверхности. В ТТС третьей группы полимерная матрица регулирует высвобождение за счет создания градиента концентрации ЛВ в резервуаре, расположенном параллельно поверхности диффузионного пластыря. Четвертую группу рассматривают как сочетание резервуарной и матричной систем, в которых дисперсия микрорезервуаров с суспендированными микрочастицами ЛВ включена в липофильном полимере.

Мембранные трансдермальные системы представляют собой сложную структуру состоящую из 4 слоёв:

- а) непроницаемая верхняя мембрана;
- б) проницаемый слой, в котором содержится лекарственное вещество;
- в) микропористая мембрана, заполненная неполярным материалом (напр. парафином);
- г) адгезионный слой, обеспечивающий контакт системы с кожей.

В ранних моделях ТТС каждая функция обеспечивалась отдельно одним из компонентов (рис. 22.7). Эти системы, известные как "равиолли" (ravioli systems), изготавливаются путем введения раствора или геля с лекарством в пространство между основной мембраной и резервуаром с лекарством, затем термоспособом их сваривают с мембраной, контролирующей уровень высвобождения лекарства, по периметру покрывают клеем, склеивающимся при надавливании, и защитной пленкой. Процесс изготовления неудобен, а сам пластырь довольно громоздкий.

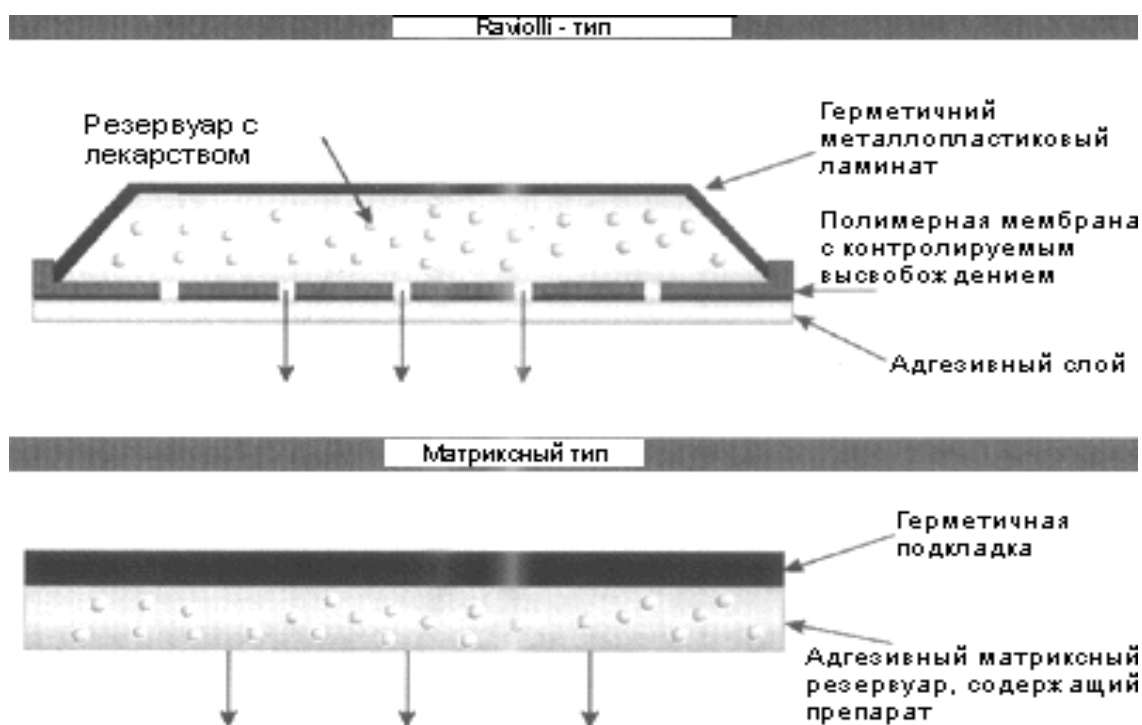


Рис. 22.7. Строение трансдермальных терапевтических систем

В новых ТТС, так называемых матриксных системах (matrix systems), клей, склеивающийся при надавливании, выполняет различные функции: прилипание, хранение, высвобождение лекарства и контроль за уровнем высвобождения пре-

парата (рис. 22.7). Процесс изготовления матричной системы сравнительно прост, а пластырь очень тонкий. Однако иногда сложно найти клей, который на протяжении времени действия ТТС может растворить лекарство и высвободить его без кристаллизации или фазы сепарации. Более того, растворение и высвобождение препарата может снизить силу склеивания и сцепления с кожей.

Технологии усовершенствования ТТС. Сегодня исследуется много подходов, чтобы преодолеть барьерные свойства кожи и улучшить возможности применения ТТС. Чтобы достичь нового уровня, необходимо разработать технологии, посредством которых проницаемость лекарственного средства могла бы стать обратимой, предсказуемой и контролируемой. Способы усовершенствования технологий делятся на три категории: *химические, биохимические и физические*.

Химическое усовершенствование ТТС ведет к использованию внешних химических субстанций, для того чтобы помочь лекарствам проникнуть через кожный барьер, путем разрушения упорядоченной структуры межклеточного жирового слоя *stratum corneum*. Эта модификация ведет к улучшению текучести этого слоя и растворимости лекарства в роговом слое.

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.

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.

При *физическом* усовершенствовании трансдермальных систем доставки ЛВ используются внешние стимулы для проведения лекарственного средства через кожу. 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 достав-

лены пассивной диффузией сквозь кожу. К тому же уровень доставки хорошо контролируется величиной и продолжительностью внешних стимулов.

Ионофорез (от греч. *iontos* – имеет заряд, *phoresis* – переносимый) является электрохимическим методом, который обеспечивает транспорт некоторых пассивных молекул ЛВ путем создания градиента потенциалов через кожные ткани с применением электрического тока или напряжения. Эта техника использовалась для обеспечения трансдермального транспорта ЛВ, прикладывая токи небольшой частоты через резервуар, который содержит ионизированное ЛВ. Электроды помещаются между резервуаром с ЛВ и кожей. Положительно заряженные ионы проникают в кожу через электрод «+», а отрицательно заряженные ионы через «-». Рис 22.8 показывает ионофорез при активном «-» электроде. Другой электрод, в данном случае «+», размещается на небольшом расстоянии от тела и замыкает цепь, электроды подведены к источнику питания.

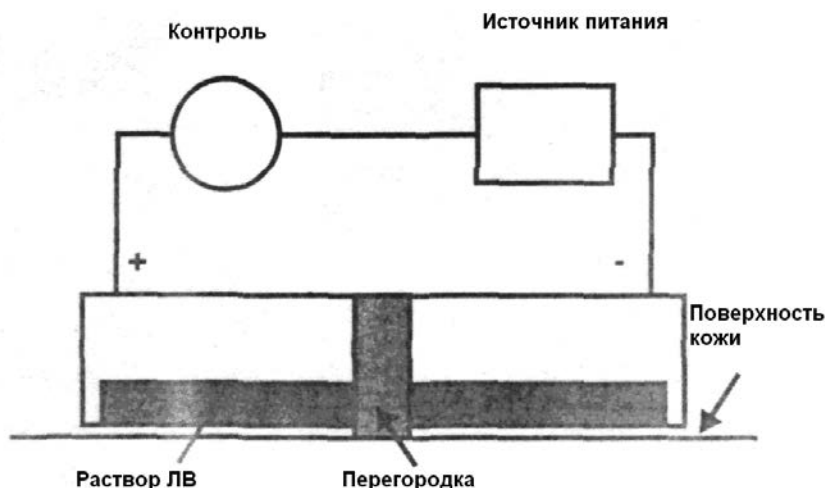


Рис. 22.8. Схематическое изображение ионофорезной ТС

Проницаемость кожи зависит концентрации ЛВ, ионной силы буферных растворов, приложения магнитного поля и длительности ионофореза.

Основное преимущество ионофореза заключается в: а) контролируемом высвобождении ЛВ путем регулирования силы тока, напряжения, концентрации ЛВ и (или) ионной силы; б) исключение воздействия метаболизма и действия ферментов ЖКТ; в) уменьшения побочных эффектов; г) избежание риска инфицирования, воспаления, фиброзов; е) удобство для пациента благодаря безболезненности введения через кожу, отсутствию

необходимости повторных приемов. Основное неудобство ионофореза это риск разрыва кожи при больших плотностях тока.

Фонофорез (от греч. *Phono* – звук, *phoresis* – проводить, рассеиваться) это транспорт ЛВ через кожу с использованием ультразвука (синонимы: ультразвуковое воздействие, ультросонофорез, ультрофонофорез). Это комбинация ультразвуковой и лекарственной терапии, направленное на обеспечение достижения терапевтической концентрации ЛВ в выбранном участке кожи.

Ультразвуковой генератор имеет звуковую головку, которая генерирует звук с частотой 1-МГц и плотностью 0,5-1 Вт/см² (рис.22.9). По данной технологии ЛВ смешивается с проводящим ультразвук вспомогательным веществом, обычно это гель, но иногда может быть мазь или крем. Точный механизм действия не известен.

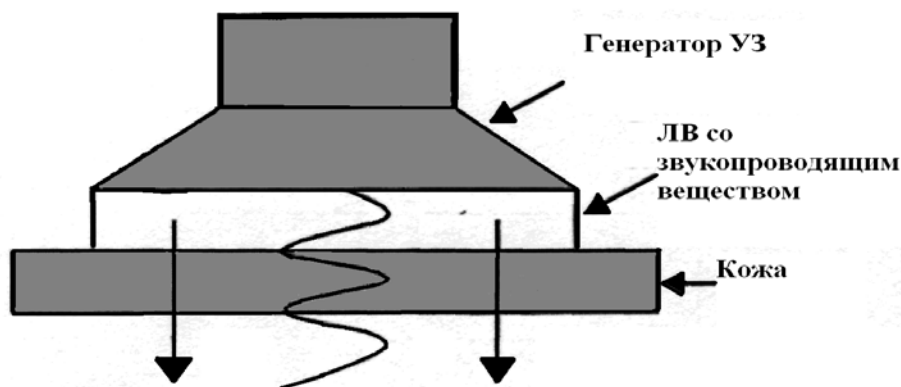


Рис. 22.9. Схематическое изображение фонофорезной ТС

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, но методы доставки лекарственного средства, использующие эту технологию, все еще находятся на стадии развития, а огромное количество проблем, связанных с безопасностью еще не разрешены. Электрофорез использует высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи.

В настоящее время исследования по разработке ТТС идут в следующих направлениях: поиск новых полимерных материалов; расширение номенклатуры растворителей; расширение ассортимента ЛВ, применяемых в ТТС.

Ассортимент ТТС, зарегистрированных в мире приведен в таблице 22.3.

Таблица 22.3

ТТС, зарегистрированные в мире

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
17 б-эстрадиол	Berlex Labs	Climara	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17 б-эстрадиол	Novartis	Estraderm	3 дня	Нет	Raviolli
17 б-эстрадиол	Novartis, Procter & Gamble, Rhone-Poulenc Rorer, Novo Nordisk	Menorest, Vivelle	3-4 дня	Олеиновая кислота, пропиленгликоль	Матрикс
17 б-эстрадиол	Parke-Davis	FemPatch	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17 б-эстрадиол	Procter & Gamble	Alora	4 дня	Сорбитан монолеат	Матрикс
Клонидин	Boehringer Ingelheim	Catapres TTS	7 дней	Нет	Матрикс
Никотин	Elan	Prostep	24ч.	Нет	Матрикс
Никотин	Novartis	Habitrol	24ч.	Нет	Матрикс
Никотин	SmithKline Beecham	Nicoderm CQ	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	Warner-Lambert	Nicotrol	16 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Berlex Labs	Minitran	12- 14 ч.	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
Нитроглицерин	Novartis	TransdermNitro	12-14 ч.	Нет	Raviolli
Нитроглицерин	Schering-Plough	Nitrodur	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Deponit	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Searle	Nitrodisc	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Скополамин	Novartis	Transderm Scop	3 дня	Нет	Raviolli
Тестостерон	Novartis	Testoderm	24 ч.	Нет	Raviolli
Тестостерон	SmithKline Beecham	Androderm	24 ч.	Этанол, глицерил монолеат, метил лауреат, глицерин	Raviolli
Фентанил	Janssen Silag	Durogesic	3 дня	Этанол	Raviolli

22.5. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Известно, что объем слезной жидкости в нормальных условиях составляет $0,0007 \text{ см}^3$. В тот момент, когда этот объем превышает $0,03 \text{ см}^3$ – из глаза вытекает слеза. При введении в глаз капль объем 1 капли равен $0,05 \text{ см}^3$. Это значит, что 80% лекарственных веществ выводится немедленно и теряется, а то, что осталось – удаляется в последующие 7-10 мин. Таким образом, КПД глазных капель крайне низок.

Действие ЛВ при доставке в глаз может быть пролонгировано за счет:

- уменьшения вымывания ЛВ путем введения загустителей, суспензий, эмульсий, деградируемых и недеградируемых матриц. Оптимальное значение вязкости, снижающее вымывания препарата, составляет 12-15 спз. В качестве загустителей можно использовать МЦ и ПВС.
- обеспечения проницаемости рогового эпителия за счет использования пролекарств и липосом.

Глазные терапевтические системы (ГТС) – самое современное технологическое достижение в создании лекарств продленного действия, которое нашло применение при лечении различных заболеваний глаз.

Данные литературы показали, что в качестве применения биорастворимых полимеров для изготовления глазных лекарственных вставок (см. главу 21), применяются такие пленкообразующие:

- природные вещества животного и растительного происхождения (желатин, коллаген, хитин, пектин, трагакант, агар, камеди и др.);
- крахмалосодержащие производные (ацетилкрахмал, оксиэтилкрахмал, оксипопилкрахмал);
- производные целлюлозы (МЦ, NaКМЦ, оксиэтил- и оксипропилметилцеллюлоза);
- производные акриловой кислоты, поливиниловые производные, полимеры оксиэтилена и его производные.

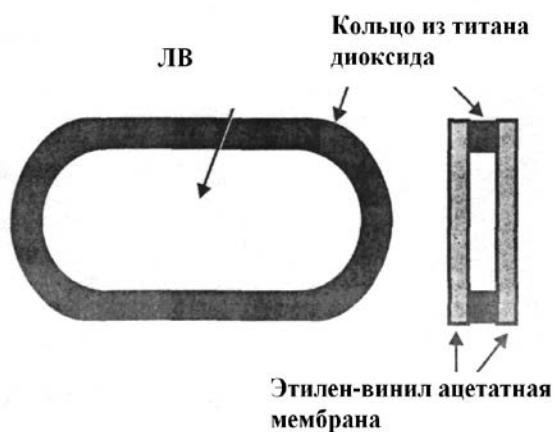
Высвобождение ЛВ происходит согласно кинетике уравнения нулевого порядка и действует по принципу диффузии.

При использовании водорастворимых матриц, в которых ЛВ диспергированы или растворены, может быть пролонгировано время нахождения ЛВ в роговице и длительность его действия. В гидрофильные

матрицы легко проникает слезная жидкость и высвобождение веществ из таких матриц происходит быстро. Всасывание воды в матрицу может быть замедленно, если в нее ввести гидрофобные полимеры, например, алкиловый эфир полиметилового эфира малеинового ангидрида (PVM-MA).

Поверхность матрицы становится растворимой при определенном значении pH, которое обеспечивает ионизацию карбоксильных групп. Однако, алкилированные эфирные группы препятствуют проникновению воды в матрицу. Скорость высвобождения ЛВ из матрицы пропорциональна скорости растворения полимера. В некоторых исследованиях БАВ высвобождались из PVM-MA матрицы по уравнению нулевого порядка, а их высвобождение регулировалось деградацией полимерной поверхности (разрывом матрицы).

Большие усилия прилагаются для создания систем с контролируемым



высвобождением ЛВ с целью применения в офтальмологии. Примером такой системы является ГТС «Ocusert» фирмы «Alza» (США), содержащая пилокарпин (рис. 22.10.). Она состоит из ядра пилокарпина (ЛВ), заключенного между двумя прозрачными мембранами из сополимера этиленвинилацетата, которые контролируют степень высвобождения ЛВ из системы.

Рис. 22.10. Система «Ocusert»

Система имеет преимущества: точность дозирования; исключение попадания в глаза ВВ, которые обычно входят в состав глазных капель; стабильность pH слезной жидкости; обеспечение длительного действия во времени; снижение числа введений до одного раза в неделю, снижение расхода вещества.

Овальное устройство размером не более чем контактная линза, помещается под нижнее или верхнее веко, где высвобождение пилокарпина идет по уравнению нулевого порядка через мембрану, которая регулирует скорость этого процесса в зависимости от своей поверхности и толщины. Носителем пилокарпина является овальная пластинка из альгиновой кислоты, а мембраной служит сополимер этилена и винилацетата. Энергию для процесса высвобож-

дения ЛВ дает разница между давлением внутри резервуара и в слезной жидкости. Однако, эта система значительно дороже традиционных лекарств (мазь, капли) и при ее введении наблюдается некоторый дискомфорт.

«Ocuser» изготавливают в 2-х исполнениях: «Ocuser» Р-20 со скоростью высвобождения пилокарпина 20 мкг/ч и «Ocuser»Р-40 – скорость высвобождения 40 мкг/ч. Постоянный уровень высвобождения наблюдается в течение 7 дней. Действие ГТС можно сравнить с введением 2% раствора пилокарпина в глаз, применяемого 4-6 раз в день, что составляет примерно 28 мг, а при лечении ГТС-3 – 66 мг.

Наиболее интересными ГТС являются глазные вставки, представляющие собой гидрогелевые контактные линзы, содержащие различные ЛВ (антибиотики, витамины, противоглаукомные средства и т.д.).

Биодеградируемые ГТС (БГТС) были созданы компанией Oculex Pharmaceuticals. Эти системы разработаны на основе микрополимерных частиц, в которые инкорпорировано ЛВ, а вся система может быть имплантирована в глаз. Основное преимущество таких систем: ЛВ поставляется в определенный участок глаза, терапевтическая система биодеградирует и не требует извлечения, практически полная биодоступность препарата, контролируемое высвобождение в течение заданного промежутка времени (от нескольких дней до нескольких лет), минимальные неудобства при введении и использовании пациентом. Разработано 2 типа БГТС: 1-й тип система Surodex БГТС вводится в переднюю часть глаза, в то время как 2-й тип Posurdex БГТС вводится в заднюю часть хирургическим методом.

На основе биорастворимых полимеров (производные акриламида, винилпирролидона и этилакрилата) разработаны ГТС с анестетиками, антибиотиками, противовирусными средствами, сульфаниламидами и гипотензивными веществами.

22.6. ВНУТРИПОЛОСТНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ (ВТС)

В эту группу входят внутривлагалищные, внутриматочные, ректальные и другие виды ТС, вводимые в естественные полости организма.

Влагалищные кольца — это мягкая ТС, которая вводится во влагалище, и из нее происходит медленное высвобождение и всасывание в кровоток

гормонов или ЛВ. Кольцо предназначено для контрацепции, может легко вводиться и извлекаться самостоятельно пациентом не вызывая ощущения дискомфорта. В отличие от оральных контрацептивов влагалищное кольцо не требует соблюдения режима приема препарата.

Влагалищное кольцо состоит из резервуара с препаратом, окруженного полимерной мембраной (рис 22.11 а). Мембрана контролирует высвобождение ЛВ, поддерживая постоянную его концентрацию. Благодаря этому суточная доза препарата в такой ЛФ будет меньше, чем в оральных контрацептивах, что приводит к уменьшению кратковременных и длительных побочных эффектов. Разработаны кольца с различными комбинациями гормонов, работы в данном направлении продолжаются.

Примером **внутриматочной ТС** является система «Прогестосерт», содержащая 38 мг прогестерона в виде суспензии на силиконовом масле с добавлением бария сульфата, который улучшает его радиолокализацию.

Данная ТС – усовершенствованное противозачаточное средство, имеет Т-образную форму и специальную мономолекулярную нить, способствующую удержанию ее в матке (рис. 22.11 б). Резервуар с ЛВ помещается в вертикальном плече. Высвобождающийся прогестерон в результате диффузии проходит через оболочку сополимера (которая и контролирует скорость его высвобождения), а затем попадает в полость организма. В данном случае ТС дозирует прогестерон в количестве 65 мкг за 24 часа. Эффективность системы 98 %. Это значит, что только 2 женщины из 100 на протяжении года могут забеременеть.

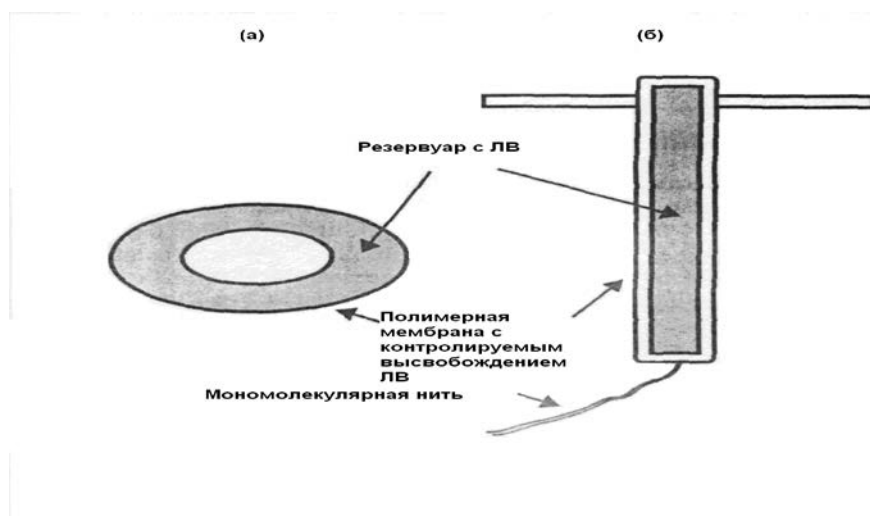


Рис. 22.11. Схематическое изображение: (а) – вагинального кольца и (б) – внутриматочной ТС

Одним из широко используемых в медицине щадящих способов введения лекарственных средств является **ректальный**. За рубежом среди детских лекарственных форм суппозитории занимают второе место и составляют 16,6 % применяемых в педиатрии. Широко этот путь введения используется и в гериатрии. Это связано с возрастными нарушениями желудочно-кишечного тракта, ухудшением процесса всасывания, сужением просветов кровеносных сосудов и т.д.

Применение новых полимерных гидрогелей обеспечивает контролируемое высвобождение ЛВ из суппозитория. Гидрогели имеют способность поглощать жидкость и набухать без изменения своей физической формы, при этом происходит контролируемое высвобождение введенного в гидрогель ЛВ. Регулируя физические и химические свойства полимера, можно задать определенный период высвобождения: от нескольких часов до нескольких дней. Примером гидрогелевой системы контролируемого высвобождения ЛВ является система Нусоге, который существует в 2-х основных формах: Нусоге-V гидрогелевые pessaries для вагинального применения и Нусоге-R – ректальная система для системного высвобождения ЛВ в прямой кишке.

Специфика лекарственной терапии проктологических заболеваний заключается в том, что из-за анатомических особенностей затруднен доступ лекарственных средств к очагу поражения. Этого можно избежать, если применять стабильные пенные аэрозоли, которые являются перспективными для применения в проктологии. Учеными Национального фармацевтического университета (НФаУ, г. Харьков) и Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС, г. Харьков) разработаны составы и технологии многих комбинированных пенных препаратов с ацемином, эктерицидом, «Цимизоль», «Олазоль» и др.

22.7. ИМПЛАНТАЦИОННЫЕ И ИНФУЗИОННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

ТС можно имплантировать непосредственно в целевой орган или ткань, что позволит уменьшить токсические и побочные эффекты препарата на другие органы, локально поддерживать требуемую концентрацию ЛВ и уменьшить его

дозировку. Для системного и местного высвобождения ЛВ может использоваться костная ткань. Существует два типа костных имплантационных ТС:

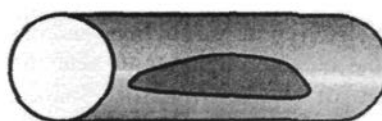
1. **Остеотропные ТС**, в которых ЛВ или пролекарство соединено с лигандом, который обеспечивает плотный контакт с костью (напр. бисфосфонаты). Примером такой системы является остеотропный препарат диклофенак с бисфосфатом (DIC-BP). Если систему DIC-BP однократно устанавливать в костную ткань, высвобождение диклофенака будет происходить постепенно и поддерживать постоянную дозу в костной ткани на протяжении более 20 дней. Кроме того, DIC-BP не оказывает раздражающего действия на ЖКТ, характерного для НПВС.

2. **Костные ТС** для местного применения. В большинстве случаев, местное применение костных ТС заключается в замещении удаленного участка костной ткани наполнителем, содержащим ЛВ (рис 22.12). Если наполнитель биodeградируемый, то со временем произойдет его замещение костной тканью. Примером такой системы является керамический имплантат на основе цинка сульфата и кальция фосфата с введенным в него тестостероном.

1. Удаление поврежденной костной ткани



2. Замена поврежденной ткани на специальную терапевтическую систему, содержащую ЛВ. Если материал системы биodeградируемый, то она будет замещаться растущей костной тканью.



Система с ЛВ

Рис. 22.12. Пример местной скелетарной системы доставки ЛВ

Между зубной и костной тканями существует определенная схожесть и, следовательно, для *стоматологических ТС* используются те же методы, как и для костных систем. В большинстве случаев местная доставка препарата не требует хирургического вмешательства.

В стоматологической практике нашли применение мембранные ТС в виде, так называемых, стоматологических дисков. В таких системах оболочкой служит сополимер оксиэтилметакрилата и метилметакрилата в соотношении 30:70 или 50:50. Система высвобождает фторид натрия по 0,021 мг в день в течение 30-180 дней.

Для лечения и профилактики пародонтоза используются системы ARTI-DOX (10% доксициклина хилат) в системах Атригель, который наносится в виде геля на пораженные участки, где он заполняет перидонтальные карманы и затвердевает, при этом высвобождение доксициклина продолжается на протяжении 7 дней. Система состоит из биodeградируемого полимера и не требует анестезии и извлечения после использования.

Система PerioChip представляет собой маленький оранжево-коричневый чип, который вводится непосредственно в перидонтальный карман. Каждый чип содержит 2,5 мг хлоргексидина глюконата, заключенного в биodeградируемую матрицу. За один визит к стоматологу могут быть установлены до 8 систем.

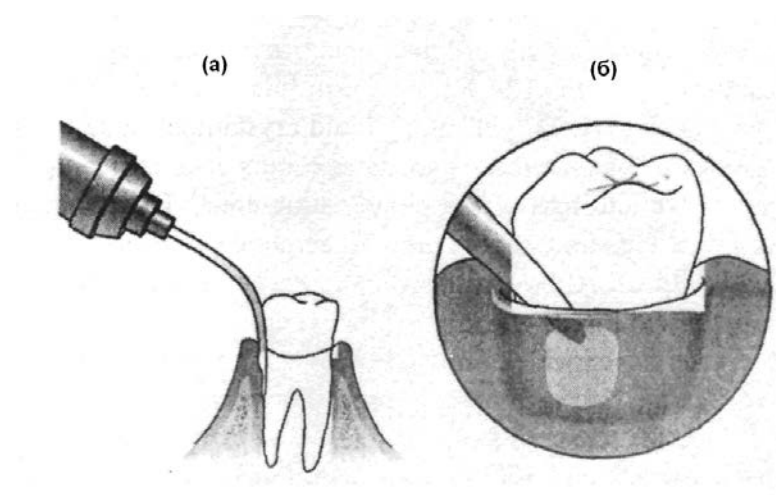


Рис. 22.13. Пример перидонтальной ТС: (а) – ARTI-DOX (доксициклина хилат 10%) заключенный в систему ARTIGEL и (б) – PerioChip

Для местной доставки ЛВ в мозг была разработана имплантационная полимерная ТС с пролонгированным высвобождением *Niadel*, представляющая

собой маленькую пластинку из биodeградируемого полимера, которая содержит противораковое химиотерапевтическое вещество (кармустин или BCNU). В полость мозга сделанную хирургическим путем можно интегрировать до 8 таких пластинок, после того как опухоль мозга будет удалена. Высвобождение BCNU длится от 2 до 3 недель, создавая в области опухоли высокие концентрации химиотерапевтического агента. В клинических исследованиях Hiadeg-пластины – показали значительное улучшение продолжительности жизни у пациентов.

Парентеральные имплантаты с регулируемым высвобождением ЛВ считаются одной из перспективных ТС. В таких системах используют полимерные матрицы (полидиметилсилоксин, силиконы, полиэфирные носители, этиленвинилацетатный сополимер и др.) или насосы в качестве приспособлений, обеспечивающих заданную скорость высвобождения ЛВ в течение заданного времени. Созданы также биodeградируемые полимеры, которые могут использоваться в имплантируемых препаратах: полимеры на основе молочной и гликолевой кислот, коллагена, полиаспартамида, полимеров аминокислот. Такие системы обеспечивают равномерную концентрацию ЛВ независимо от времени и используют более низкие дозировки, а биоразрушаемые носители не требуют извлечения хирургическим путем.

Инфузионные терапевтические системы с точки зрения строения и места применения очень разнообразны. В качестве источника энергии в них используется явление диффузии, энергия механическая или электрическая. Они могут находиться в организме (вживляться под кожу) и помещаться наружно (в области предплечья или в окружности грудной клетки). Примером является инфузионный осмотический насос. Его масса 0,65 г, объем 0,6 мм³ (рис. 22.14.).

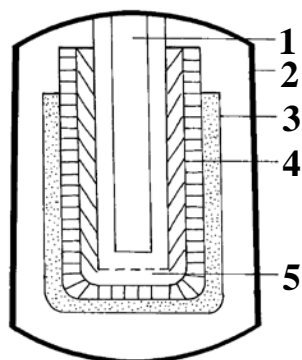


Рис. 22.14. Инфузионный осмотический насос:

1 – дозирующее отверстие; 2 – оболочка, проницаемая для воды; 3 – осмотически активная субстанция; 4 – непроницаемая эластичная оболочка; 5 – резервуар с ЛВ

Он имеет следующее строение: резервуар, который содержит раствор осмотически-активной субстанции, изготовлен из углеводного эластомера и покрыт снаружи осмотической субстанцией (натрия или калия хлорид). Поверхностная оболочка способствует проникновению воды. Проникая внутрь, вода растворяет осмотически-активную субстанцию, при этом повышается давление эластомера, он деформируется и раствор лекарственного вещества через капилляр выталкивается наружу. Длина капилляра 2 см, внутренний диаметр его 0,03 см, последний является регулятором дозирования. Скорость дозирования является постоянной (0,17 мкг/час) и зависит от растворимости веществ в жидкости. Осмотические мини-насосы предназначены для имплантации, что очень важно при определении эффективности и токсичности лекарств.

Точно также, для имплантации можно использовать системы в виде круга диаметром 8,6 мм и высотой 2,4 см. Эти системы объемнее и работают с помощью механической энергии (рис. 22.15).

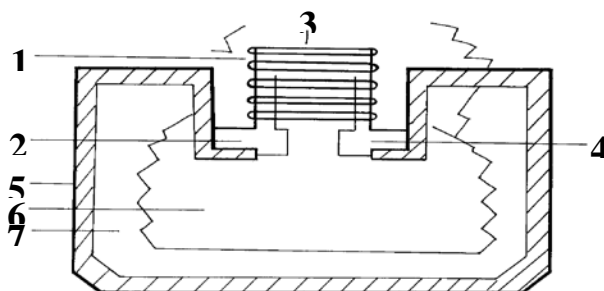


Рис. 26.15. Инфузионная имплантационная терапевтическая система с механическим источником энергии:

1 – высвобождающее отверстие; 2 – опорный элемент; 3 – место внедрения лекарственного вещества; 4 – силиконовая оболочка; 5 – корпус системы; 6 – резервуар лекарственного вещества; 7 – резервуар фторпентана

В корпусе системы, изготовленной из титана, находится эластичный резервуар с лекарственным веществом и газом (например, фторпентан). Газ обеспечивает постоянное давление на резервуар, постепенно выдавливая раствор лекарственного вещества через фильтр-капилляр. Скорость инфузии можно регулировать с помощью изменения: длины капилляра, вязкости раствора (добавлением декстрина) и применением пропеллента, который обеспечивает опреде-

ленное давление. Это система многоразового использования, которую применяют, в основном, для введения инсулина и гепарина.

За рубежом развивается производство комплексов энзимов с полимерами для создания препаратов пролонгированного действия, в том числе парентеральных имплантантов. Для лечения фенилкетонурии налажено производство фенилаланиновой гидралазы в полимерных капсулах для парентерального введения. Развито производство пролонгированных препаратов антибиотиков для парентерального введения путем образования комплексов полимеров с антибиотиками. Подобные препараты созданы для пенициллина в комплексе с анионообменными смолами и для антибиотиков типа стрептомицина с разными протеинами.

В последние годы получили распространение системы, содержащие стероидные гормоны. Они вводятся в организм путем имплантации (Оретон, Перкортен, Прогинон) с продолжительностью высвобождения гормонов от 3 до 12 месяцев.

Специалисты Израиля разработали подкожную систему доставки инсулина, скорость высвобождения из которой регулируется ультразвуковым датчиком, реагирующим на уровень инсулина в крови. Система состоит из полимерной матрицы, инсулина и фермента, способствующего превращению глюкозы в глюкуроновую кислоту. Высвобождение инсулина из системы начинается одновременно с ростом содержания сахара в крови, при этом образуется значительное количество глюкуроновой кислоты, а полимерная матрица набухает и становится способной к «выбросу» инсулина. Если требуется повышенное количество инсулина, то система может быть стимулирована с помощью внешнего ультразвукового источника.

Наиболее интересными активными макромолекулярными ТС являются системы, содержащие биологически активную ткань. Такие системы можно отнести к искусственным органам, способным синтезировать, видоизменять или выделять гормоны.

Актуальным направлением лечения заболеваний поджелудочной железы является трансплантация клеток изолированных панкреатических островков. Система представляет собой гидрофильную камеру в форме заваренного с трех сторон и предварительно радиационно простерилизованного мешочка. Непосредственно перед имплантацией камера наполняется свежесобранными

панкреатическими клетками, заваривается и имплантируется. Система имеет перезаряжающие устройства в виде шприца или катетера, через которые вводятся панкреатические клетки, перезаряжая имплантируемую камеру по мере необходимости. Движущей силой или источником энергии в этих системах является сама биологически активная ткань.

Приведенные данные характеризуют современное состояние и перспективы в области создания имплантируемых лекарственных систем. Это направление фармацевтической технологии переживает бурное развитие и в недалеком будущем исследования должны привести к созданию и промышленному выпуску препаратов нового поколения.

22.8. СИСТЕМЫ С НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Большие перспективы в области лекарственной терапии в настоящее время связывают с направленной доставкой лекарственных веществ к органу, ткани или клеткам. Направленный транспорт ЛВ в пораженные органы и ткани имеет несколько преимуществ по сравнению с ненаправленным системным действием:

- избежание побочного действия препарата на здоровые органы и ткани;
- обеспечение восприятия ЛВ целевыми клетками.

Системы, обеспечивающие направленную доставку ЛВ должны отвечать следующим *требованиям*:

- иметь субмикроскопические размеры;
- обладать хорошей проникающей способностью и органоспецифичностью;
- доставка ЛВ в мишень должна осуществляться посредством пассивного или активного способа;
- носитель системы должен изготавливаться из биологически инертного или биоразрушаемого полимерного материала;
- аккумулировать ЛВ в месте действия и высвобождать их в терапевтической дозе в течение заданного времени;
- иметь высокую емкость по отношению к различным действующим веществам, обеспечивая их защиту от разрушения;

- иметь технологически простой способ изготовления;
- длительно храниться и вводиться в организм без нарушения стерильности при полном отсутствии токсичности и аллергенности.

При использовании систем направленной доставки избирательное накопление ЛВ в очаге поражения позволяет повысить эффективность, снизить их расход, устранить нежелательное воздействие на здоровые органы и ткани.

Некоторые разработчики систем направленного транспорта ЛВ классифицируют их на **4 поколения**:

- системы первого поколения обеспечивают проникновение ЛВ через эндотелиальные ткани;
- системы второго поколения предназначены для целевого транспорта и обеспечения транспаренхимальной миграции ЛВ;
- а терапевтическая эффективность систем 3-го и 4-го поколений обеспечивается на уровне лизосомального транспорта.

Следует отметить, что при создании систем доставки ЛВ новых поколений необходимо учитывать основные механизмы проникновения веществ во внутриклеточное пространство – фагоцитоз, пиноцитоз и опосредованный рецепторами эндоцитоз. Перспективными с этих позиций являются системы доставки, которые имитируют биомолекулы, способные использовать естественные пути попадания в клетки-мишени. В настоящее время считают, что *направленная доставка ЛВ внутрь клеток складывается из нескольких стадий*, включающих:

- локализацию ЛВ и его носителя в мишени;
- «узнавание» и взаимодействие носителя со специфическими клетками-мишенями;
- доставку ЛВ в терапевтической концентрации в клетку-мишень с минимальным захватом клетками, не являющимися мишенями.

2.9. НОСИТЕЛИ ДЛЯ СИСТЕМ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВ

При разработке систем направленного транспорта лекарств, обеспечивающих их доставку непосредственно к местам их действия, на

первый план выступает проблема поиска *носителя*. Носители делят на три группы:

- *первого поколения* – микрокапсулы и микросферы;
- *второго поколения* – пассивные коллоидные носители (липосомы, наносферы, нанокапсулы);
- *третьего поколения* – коллоидные носители с моноклональными антителами в качестве вектора, с молекулярной подложкой и др.

Лекарственные формы с носителями лекарственных веществ, которые относятся к системам доставки ***первого поколения***, обычно вводятся в сосудистое русло вблизи мишени – определенного органа или ткани, куда, высвобождаясь, диффундируют молекулы ЛВ. Биodeградируемые микрокапсулы или микросферы могут быть использованы для пролонгированного высвобождения белков и ферментов при инъекционном введении лекарственного препарата, пептидных гормонов, малых доз стероидов, применяемых в качестве противозачаточных средств, для пролонгирования высвобождения антагонистов наркотиков и антибиотиков. Они перспективны для применения в онкологии при химиоэмболизации, которая позволяет не только перекрыть артерию, питающую опухоль, но и проводить локальную терапию цитостатиками в течение нескольких дней или недель.

Методы получения и более полная характеристика микрокапсул приведена в главе 5 «Микрокапсулы».

Носители второго поколения, имеющие размеры меньше 1 мкм, объединяют в группу коллоидных носителей, типичным представителем которых являются *липосомы* – мелкие фосфолипидные везикулы, содержащие водную фазу. Сухие фосфолипиды при контакте с водой претерпевают ряд молекулярных перегруппировок, в результате чего образуются смектические мезофазы – последовательности концентрически замкнутых мембран, каждая из которых представляет непрерывный биомолекулярный липидный слой и отделена от другого слоя водной фазой (рис. 22.16).

Они легко проникают через клеточные мембраны и тем самым обеспечивают более эффективный транспорт содержащихся в них лекарственных веществ внутрь клеток.

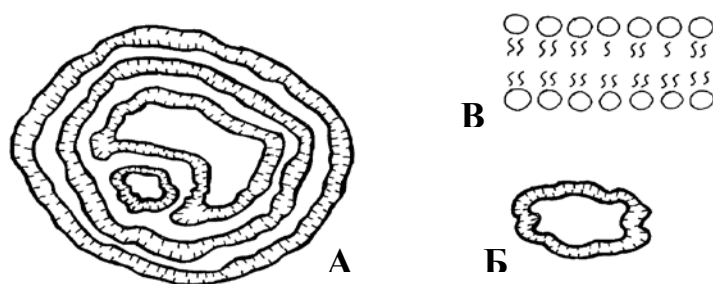


Рис. 22.16. Схема строения липосом:

А – многослойная мембрана; Б – бимолекулярная липидная мембрана; В – бислойная мембрана

В настоящее время липосомы превратились из предмета лабораторных исследований в перспективный объект практического использования. Сейчас получают стабильные, стандартные по размеру и стерильные липосомы, которые превращаются в порошок (путем лиофилизации) и при необходимости возвращаются в исходное состояние.

В качестве носителей ЛВ используют 3 вида липосом:

- многослойные везикулы с диаметром 0,2-10 мкм;
- большие однослойные везикулы с диаметром 0,05-0,2 мкм;
- и малые везикулы с диаметром 0,02-0,05 мкм.

Для их получения в основном применяется 3 технологии получения: две из них предусматривают солюбилизацию липидов в органических растворителях или ПАВ, которые затем удаляются. Третья технология получения больших однослойных везикул представляет собой прямую экструзию под давлением до 5,5 МПа через фильтры с размером пор около 0,03 мкм. Малые однослойные везикулы чаще получают методом ультразвуковой обработки, но такие липосомы не стабильны, поэтому предпочтительнее использовать другие виды липосом.

Существенным достоинством липосом, определяющим перспективность их использования в медицинской практике, является относительная легкость, с которой можно изменять свойства фосфолипидной мембраны, встраивая или ковалентно присоединяя к ним те или иные биологические полимеры или химические соединения. С целью направленной доставки к тканям-мишеням к липосомам могут «пришивать» антитела.

Возможна также доставка ЛВ, включенных в липосомы, к определенным органеллам клетки, что позволяет использовать их для транспортировки лизосомальных ЛВ, а также при лечении заболеваний, вызванных генетическим недостатком ферментов в лизосомах.

Вторым преимуществом липосом является возможность включения в них многих лекарственных средств с варьированием степени их включения, низкие иммуногенность и токсичность. Степень включения ЛВ в липосомы зависит от строения, размеров, заряда, липидного состава липосом, а также от физико-химических свойств самих ЛВ.

Липосомальными лекарственными формами можно управлять, действуя извне локально в области участка патологического процесса физическими факторами (нагревание, статические электромагнитные и магнитные поля, ультразвук), и тем самым обеспечивать направленную доставку лекарственного вещества в орган-мишень. При обработке ультразвуком крупные частицы распадаются на маленькие, преимущественно двухслойные. В процессе набухания водорастворимые действующие вещества накапливаются между двумя слоями, в то время как жирорастворимые вещества локализуются в липидном слое липосом.

Помимо направленной доставки фармакологических агентов, липосомальная лекарственная форма позволяет защитить биологически активные соединения полипептидной природы (гормоны, ферменты) от разрушительного действия протеолитических ферментов пищеварительного тракта.

Липосомы могут быть введены в организм различными путями (внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутрисуставный, пероральный, интратрахеальный и накожный). Их используют для лечения внутриклеточных инфекций, заболеваний печени, в офтальмологии. Липосомы оказывают буферное действие, снижают токсичность лекарственного вещества. Это позволяет увеличить его дозу, что очень важно для многих лекарств, особенно противоопухолевых.

Механизм доставки лекарственных веществ в организм неодинаков. Многослойные липосомы проникают внутрь клетки в неизменном виде и поглощаются лизосомами, в которых под влиянием липаз происходит разрушение липосом и высвобождение инкапсулированных в них лекарственных веществ. Однослойные липосомы сливаются с плазматическими мембранами клетки и высвобождают лекарственные вещества в цитоплазму.

Липосомы сохраняют интактность инкапсулированных в них лекарственных веществ, предохраняя их от связывания белками плазмы, разрушения ферментами, а также снижают возможность возникновения иммунных и других системных реакций организма на вводимые с липосомами вещества, так как последние не проникают через наружный липидный слой липосом в кровь. При этом действие лекарственных веществ, заключенных в липосомы, значительно пролонгируется вследствие медленного их высвобождения.

При парентеральном введении распределение липосом в организме зависит от состава липосомальной мембраны, их размера, заряда, других химических и физических параметров везикул и иммобилизованных в них веществ, а также от способа введения. Так, например, после *подкожного введения* основное количество липосом депонируется в месте введения и элиминируется оттуда преимущественно лимфогенным путем. Поэтому местное введение липосомальных препаратов является оптимальным способом их доставки в регионарные лимфоузлы. При *внутримышечном введении* липосомы способны создавать депо препарата в месте введения, скорость элиминации из депо зависит от размера и свойств липосом и составляет от нескольких часов (если липосомы мелкие) до нескольких дней (если крупные). Мелкие бислойные липосомы, в отличие от крупных, при *внутрибрюшинном или внутримышечном введении* гораздо быстрее проникают в кровеносное русло. Липосомы, введенные *внутривенно*, как правило, связываются с органами ретикулоэндотелиальной системы, главным образом, с печенью и селезенкой.

Несмотря на то что липосомы широко используются при доставке ЛВ и для уменьшения общей токсичности препарата, они распознаются иммунной системой как чужеродные тела и часто разрушаются прежде, чем необходимое количество препарата достигнет требуемого органа. Специально разработанные стерильные стабилизированные (STEALTH) липосомы (Alza) не распознаются иммунной системой, так как покрыты полиэтиленгликолем. Преимуществами такой технологии являются: увеличение стабильности введенных в них ЛВ в кровеносной системе; пролонгирование действия ЛВ; уменьшение действия иммунной системы; направленная доставка препарата к целевому органу.

В липосомальной форме разрабатываются препараты разных фармакотерапевтических групп: сердечно-сосудистые, противоопухолевые, противоин-

фекционные, бронхолитики, противовоспалительные, офтальмологические, пептиды. Ведущее положение в исследованиях и разработках липосомальных форм введения лекарственных средств занимают три американские компании – «The Liposome Company» (TLC), «Liposome Technology Inc.» (LTI), «Vestar». Благодаря их исследованиям на рынок уже введены липосомальный амфотерицин В (TLC) для лечения системных микозов, противоопухолевые липосомальные препараты – даунорубицин («Vestar»), доксорубицин (TLC – Dox 99), цисплатин (TLC). Многие препараты проходят завершающие стадии клинических испытаний – это и липосомальные вакцины против гриппа и меланомы, и противодиабетический комплекс инсулин-липосомы, и противовирусные нуклеозиды для лечения СПИДа, и серия липосомальных бронхорасширяющих препаратов и т.д.

Важной областью применения липосом становится генная терапия. Липосомы как средство доставки генетического материала выступают и как защита от нуклеаз, и в качестве компактизирующего средства (положительно заряженные липосомы), и как инициатор эндоцитоза. Во многих случаях для генной терапии важна адресная доставка в нужный тип клеток. В качестве "молекулярного адреса" наиболее часто выбирают иммуноглобулины, имеющие соответствующие мишени на целевых клетках.

Использование липосомальных лекарственных препаратов позволяет снизить вероятность побочных реакций организма вследствие биологической инертности применяемых вспомогательных веществ, их биоразрушаемости, хорошей проникающей способности и органоспецифичности.

К группе *носителей второго поколения* относят также *наночастицы* на основе как природных, так и синтетических полимеров. ЛВ включаются в наночастицы в процессе полимеризации, наиболее часто путем адсорбции. Наночастицы размером от 10 до 1000 нм с удельной поверхностью $10 \text{ м}^2/\text{г}$, диспергированные в воде, образуют опалесцирующие растворы, которые могут быть использованы для парентерального введения.

Основной недостаток липосом как лекарственной формы – относительная небольшая стабильность при хранении. Этому недостатка лишены полимерные наночастицы, имеющие практически те же области возможного применения. Но в отличие от липосом полимерные наночастицы состоят из менее безопас-

ного материала, чем фосфолипиды. Этим в основном сдерживается их продвижение в качестве лекарственной формы.

К настоящему времени созданы препараты на основе наночастиц с нейротропными (фенобарбитал, диазепам), противовоспалительными (кортикостероиды) и противовирусными средствами, инсулином, простогландами, наносферы с цитостатиками, изучаются нанокапсулы для доставки ферментов и др.

К этой же группе относятся *липидные микросферы* с размером не более 0,2 мкм, которые оказались чрезвычайно полезными для растворимых в липидах лекарств. На их основе разработаны липидные эмульсии, которые могут быть использованы для внутривенного введения и парентерального питания.

К новым перспективным носителям этой группы относятся *ниосомы* – пузырьки, получаемые гидратированием неионных ПАВ и холестерина. Ниосомы являются осмотически активными системами, размеры их варьируют от 300 до 900 мкм, они обладают способностью включать и удерживать водорастворимые вещества.

Для создания лекарственных форм нового поколения необходимы и новые ***вспомогательные вещества***, которые обеспечивали бы те все эффекты, о которых шла речь выше. Для этого используют:

- различные эфиры целлюлозы, позволяющие создавать многослойные композиции с различной способностью полимерных слоев к деградации;
- смеси пропилцеллюлозы и этилцеллюлозы в разных соотношениях при создании микрокапсул;
- поли-L-лактиды с различной молекулярной массой для получения оральных микропеллет;
- сополимеры молочной и гликолевой и полиглутаминовой кислот для получения биodeградируемых пористых микросфер для парентерального введения;
- водорастворимые полимерные носители на основе N-(2-гидроксипропил)-метакриламида для избирательной доставки лекарственных средств и многие другие.

Доставка лекарственных веществ с помощью коллоидных носителей может осуществляться *путем пассивной доставки*, когда распределение действующего вещества определяется, в основном, размером частиц и физико-

химическими свойствами носителя; *при активной доставке* необходимо внешнее воздействие – магнитное поле, локальная гипертермия и др. Регулированием размера коллоидных частиц можно достичь избирательного действия лекарственных средств.

С целью повышения избирательности действия ЛВ на организм и его целенаправленной доставки в органы-мишени используют мелкодисперсные магнитные материалы. *Метод магнитоуправляемого транспорта* ЛВ основан на способности коллоидных частиц магнитного материала перемещаться и концентрироваться в необходимом участке организма под воздействием магнитного поля.

Необходимым этапом при разработке магнитоуправляемых систем является включение в полимерную матрицу магнитных частиц железа, хрома, углерода, марганца и кремния. Помещение подобных систем в магнитное поле приводит к попеременному расширению и сжатию пор матрицы, сопровождающемуся ускорением высвобождения ЛВ в десятки раз. На скорость высвобождения ЛВ существенное влияние оказывает расстояние между внешним магнитом и магнитным материалом, мощность используемых магнитов, ориентация магнитных частиц (перпендикулярная более эффективна), а также механические свойства полимера матрицы.

Картина распределения магнитных микрочастиц после внутривенного введения и динамика их элиминирования подчиняется общим закономерностям, характерным для дисперсных и коллоидных веществ различной природы. Выведение магнитных микрочастиц осуществляется главным образом почками.

Работы по созданию магнитных носителей лекарственных препаратов проводятся в настоящее время в трех направлениях:

1) получение магнитного носителя и лекарственного вещества инкапсулированного в различные «оболочки», а также липосомы,

2) полимерная оболочка (декстран, декстрин и др.) формируется на поверхности магнетита, на которой далее фиксируется лекарственное вещество,

3) «прямая посадка» (адсорбция, капиллярная конденсация и т.д.) лекарственного вещества на поверхность магнитного носителя. Это направление обладает рядом преимуществ, связанных, прежде всего, с простотой и высокой скоростью получения.

Вопросы, связанные с изучением токсичности магнитных микрочастиц, нуждаются в дальнейшей разработке. В настоящее время магнитноуправляемые лекарственные формы проходят окончательные испытания.

Разрабатываемые магнитные и ультразвуковые системы доставки ЛВ, в скором времени потребуют создания портативных, быстро реагирующих устройств с программируемым действием. Начато изучение электротранспортных систем направленной доставки ЛВ.

Носители лекарственных веществ *третьего поколения* (антитела, гликопротеиды) открывают большие перспективы для обеспечения высокого уровня избирательности и направленности их действия. Они удерживают гораздо большие количества лекарственного вещества по сравнению с липосомальными формами. Гидрофобные свойства поверхности коллоидных частиц являются определяющим фактором в преодолении ретикулоэндотелиального барьера. Заряд коллоидных частиц также имеет значение для распределения лекарственных веществ в организме и избирательности его действия. Как правило, коллоидные частицы размером 1-2 мкм локализуются в печени. Основным местом накопления лекарственных веществ после внутривенного введения коллоидных частиц являются легкие, в которых происходит задерживание частиц размером 7 мкм и более. Следовательно, регулируя размер коллоидных частиц, можно достичь избирательного действия лекарственных веществ.

Сохранение нативных свойств, защита от неблагоприятного воздействия окружающей среды, избирательность и пролонгирование действия ЛВ часто достигаются с помощью **иммобилизации**. Иммобилизация – фиксация низкомолекулярных лигандов, макромолекул, клеточных органелл или клеток на определенном носителе. Среди методов иммобилизации – метод поперечных сшивок (cross-linking) с образованием ковалентных связей; заключение в полимерный материал (например, в гель); адсорбция на пористый носитель и т.п. В иммобилизованных препаратах ЛВ физически или химически связано с матрицей. Из синтетических полимеров, используемых в качестве матриц, наиболее широкое применение нашли полимеры винилового спирта, акриловых кислот, винилпирролидона. На основе этих полимеров синтезированы сополимеры, в которых в качестве мономеров использованы виниламин, виниламидо-янтарная кислота, малеиновый ангидрид, кротоновый ангидрид, кротоновая кислота и т.п. При этом сополимеры должны иметь строго определенную молеку-

лярную массу и не содержать остаточных мономеров, характеризующихся высокой токсичностью. Они также должны иметь узкое молекулярно-массовое распределение и высокую степень композиционной однородности, так как распределение функциональных групп, участвующих в образовании связей при иммобилизации, должно быть равномерным. Технологические аспекты данной проблемы более подробно освещены в главе 13 «Препараты ферментов», раздел «Иммобилизованные ферменты».

В Украине и за рубежом проводятся интенсивные исследования, направленные на создание иммобилизованных ферментных препаратов. Для лечения гипертонической болезни, инфаркта миокарда и заболеваний периферических сосудов предлагается использовать иммобилизованные калликреины, а в терапии тромбозов с успехом применяются иммобилизованные трипсин, химотрипсин, плазмин, фибринолизин, урокиназа, стрептокиназа. Иммобилизованные ферменты сохраняют свою активность в десятки и сотни раз дольше, при этом их терапевтическая доза снижается в сотни раз. Иммобилизация позволяет уменьшить дозы и частоту введения ЛВ, защищает ткани от их раздражающего действия. В настоящее время в лечебной практике используют иммобилизованные препараты ферментов, гормонов, аминокислот, поли- и моносахаридов, нуклеиновых кислот и оснований, нуклеозидов, антибиотиков, стероидов.

ТС для доставки нуклеиновых кислот. Генная терапия предполагает несколько различных подходов. Направленная доставка в клетки ДНК или РНК может усиливать синтез белков или привести к синтезу белков, которые ранее не вырабатывались в данных клетках. Такой тип используется при лечении различных иммунодефицитных состояний, хронических заболеваниях, при трансплантации органов и тканей. И наоборот, ингибирование или полная блокировка передачи генной информации может привести к уменьшению или полному прекращению синтеза определенного белка.

Наиболее интересным примером второго типа генной терапии является использование «олигонуклеотидов-антикодеров» (ОНА) для блокировки или ограничения трансляции мРНК в специфические белки.

Преимущество ОНА-терапии заключается в чрезвычайно высокой селективности блокировки определенных участков, высокая эффективности и практически полное отсутствие побочных эффектов.

Однако при использовании систем ОНА *in vivo* возникают определенные проблемы: быстрое разрушение системы в биологических жидкостях и клетках эндо- и экзонуклеотидами; слабая проницаемость при диффузии через клеточные мембраны. Эти проблемы могут быть решены с помощью систем направленного транспорта и химической модификацией олигонуклеотидов.

Так, для увеличения клеточной проницаемости и сопротивляемости нуклеотидам используют химически модифицированные олигонуклеотиды, нуклеотиды связанные с вирусами, синтетические курьеры, липосомы или наночастицы. Такие методы могут быть использованы как самостоятельно, так и в комбинации. Наибольшую транспортную способность имеют системы доставки ЛВ, которые могут обеспечить доставку ДНК во внутриклеточные органеллы: ядро и митохондрии.

Вирусные генетические системы доставки. Вирусы способны внедряться и высвобождать свои гены в клетки-хозяева. Это свойство может быть использовано при доставке терапевтических генов. Такая система доставки генов называется «вектор». Обычно из генома вируса удаляются гены, отвечающие за заболевание и заменяются терапевтическими генами. Когда вектор проникает в целевую клетку, генетический материал высвобождается в клетку.

Для векторной терапии используют различные вирусы. Ретровирусы способны создавать копии ДНК или РНК генома. Эти копии могут интегрироваться в хромосомы клеток-хозяев и вызывать заболевание. Вирус человеческого иммунодефицита (ВИЧ) относится к ретровирусам. Аденовирусы создают двойную спираль ДНК, они могут вызывать респираторные, желудочнокишечные, глазные инфекционные заболевания у человека. ОРВ вызывается аденовирусом.

Первые клинические испытания векторной генной терапии начались в 90-е годы 20 века. Однако, пока еще не зарегистрирован ни один надежный препарат. Поэтому современная генная терапия носит экспериментальный характер. Существует несколько факторов, ограничивающих внедрение генной терапии:

- единоразовое введение «вектора» не обеспечивает сохранение терапевтического эффекта;
- при введении вирусного вектора возникает иммунный ответ;

- основным недостатком таких систем является высокая токсичность и возможность возникновения воспалительных процессов;
- возможно возникновение генетических мутаций.

Из приведенных сведений о лекарственных формах нового поколения можно сделать вывод, что в настоящее время, а особенно в будущем, создание лекарственных форм выходит далеко за пределы фармации, так как разработка механических и электронно-механических экстракорпоральных и имплантируемых устройств для регулируемого высвобождения ЛВ требует привлечения специалистов и предприятий электронной промышленности; а исследования по липосомальным и «векторным» формам – участия специалистов в области клеточной биологии, генетики и биофизики.

22.10. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Данному вопросу были посвящены исследования многих зарубежных и отечественных специалистов-технологов. Согласно утверждений американских исследователей, к наиболее перспективным системам для введения ЛВ следует отнести: системы с регулируемым высвобождением ЛВ на основе биоразрушаемых полимеров, лабиринтных устройств, систем введения ЛВ через слизистые мембраны, осмотических устройств, жидких систем с регулируемым высвобождением; магнитные системы (имплантируемые устройства и биосовместимые микросферы); имплантируемые насосы; системы введения ЛВ через дыхательные пути; липосомальные системы. Возможно, в будущем будут разработаны системы, обеспечивающие введение ЛВ с регулируемой переменной скоростью, а также системы, из которых высвобождение ЛВ контролируется ферментами.

Французские специалисты высказывают уверенность в том, что в будущем не потеряют своей актуальности исследования, направленные на поиск новых действующих и вспомогательных веществ. Лекарственные препараты будут содержать не более 2-3 лекарственных компонентов.

Среди лекарственных форм преобладающими будут «плавающие» таблетки или капсулы, позволяющие удлинить время нахождения ЛВ в организме, а также таблетки для жевания, липкие резиноподобные лекарственные препараты, трансдермальные формы.

Для направленной доставки ЛВ найдут широкое применение синтетические носители: микро- и нанокapsулы, микросферы, в том числе магнитоуправляемые. Будет реализована возможность получения микросфер строго определенного размера (5-20 мкм). Появятся миниатюризованные аппараты на транзисторах, позволяющие вводить в организм больного необходимое количество ЛВ в определенный момент. Проводятся клинические испытания систем (чипов), из которых высвобождение ЛВ регулируется с помощью микрокомпьютера.

При опросе японских специалистов не удалось выявить одного единого мнения о лекарственных формах будущего. Часть экспертов полагает, что даже через 30 лет 30 % лекарственных средств будут выпускаться в виде традиционных капсул, таблеток и растворов для инъекций; по мнению других, в XXI в. лекарственные формы подвергнутся резкому изменению. Однако, если учесть, что судьба новых лекарственных форм во многом зависит от врачей, которые, как правило, к новшествам относятся с большой осторожностью, то даже системы, обеспечивающие постепенное высвобождение ЛВ, найдут широкое применение лишь в начале XXII в.

Тенденцией, которая окажет наибольшее влияние на развитие фармацевтической индустрии в среднесрочной перспективе, является расширение использования биотехнологических разработок в создании новых лекарственных препаратов. В мире наблюдается стремительный рост числа биотехнологических компаний, фокус исследований которых лежит целиком в области фармакологии. Фармацевтические гиганты либо создают в своих структурах соответствующие подразделения, либо используют схему аутсорсинга, передавая собственнo узкоспециальные исследования субподрядчикам.

На стыке традиционной фармакологии и биотехнологии возникает новая отрасль – фармакогеномика, ее целью является создание персонализированных лекарственных препаратов – «наиболее эффективных лекарств для данного пациента в данное время».

Таким образом, при создании лекарственных форм и систем будет сохранена тенденция строго индивидуального режима дозировки ЛВ при высокой избирательности воздействия на патологически измененный участок организма. При этом возрастает роль научных исследований в разработке технологии ЛВ, а также роль научно обоснованных методов выбора вспомогательных веществ, присутствие которых в лекарственных формах обеспечит максимальное прояв-

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ление фармакологического действия ЛВ. Во всем мире проводятся исследования по разработке лекарств с контролируемым высвобождением и направленной доставкой ЛВ. В век научно-технического прогресса не только широкий ассортимент ЛВ, но и многообразие лекарственных форм позволит с успехом лечить пациентов с различными заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЯ К ЧАСТИ 2

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптима консистенции: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.
2. Афонин Н.И., Доронина Н.И., Иванов Н.Л. Искусственные кровезаменители на основе перфторуглеродов. // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Сб. – Пушкино. – 1980. – с. 109-110.
3. Бажумин Н.Б., Золин В.В., Колокольников А.А., Таргонский С.Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике // Terra Medica. – 2003. - №3.
4. Башура Г.С. Большие заслуги маленького аэрозоля – Москва: Мир, 2002. - 268 с.
5. Беккер М.Е., Лиепиныш Г.К., Райпулис Е.П. Биотехнология. М.: Агропромиздат, 1990.- 334 с.
6. Биофармация: Учеб. для фармацевт. вузов и фак./ А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, И.А.Зупанец и др./ Под ред. А.И.Тихонова.- Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
7. Божков А.И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные аспекты./Учебник для студентов ВУЗ.- Х.: Федорко, 2008.- 363 с.
8. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) / П.Г. Мизина, В.А. Быков, Ю.И. Настина, Е.А. Фоменко // Вестн. Воронежского ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 1. – С. 176-183.
9. Виестур У.З, Кристапсоне М.Ж., Былиша Е.С. Культивирование микроорганизмов.- М.: Пищевая пром-ть, 1990.-232 с.
10. Воробьев С.И. Перфторан – плазмозаменитель с газотранспортной функцией. // Препринт. – М. – 1997. – 48 с.
11. Гельфман М.И. Коллоидная химия / Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. – С.Пб. и др.: Лань, 2003. - 332 с.
12. Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фармацевтические аспекты: Пособие / Е. Л. Халеева, И. М. Перцев, С. А. Тихонова, А. Ф. Пиминов. - Х.: НФаУ, 2006. - 116 с.
13. Гормоны правят миром. Популярная эндокринология: А. А. Каменский, М. В. Маслова, А. В. Граф — Москва, АСТ-Пресс Книга, 2010. - 192 с.
14. Государственная фармакопея РФ XII-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. – Ч.1. – 2008. – 696 с; Ч.2. – 2010. – 600 с.
15. Гринберг Г.А. Микробный синтез. М.: Медицина, 1992.-289 с.
16. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия: теория и практика. – К. – Книга плюс, 2004. – 208 с.
17. Державна фармакопея України. – 1-е вид. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр».– Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.; Доп. 1. – 2004. – 494 с.; Доп. 2. – 2008. – 620 с.; Доп. 3. – 2009. – 280 с.; Доп. 4. – 2011. – 540 с.

18. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт. – уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
19. Дроговоз С.М. Фармакологія - Сіто!: [Підручник] / С.М. Дроговоз – Х.: «СІМ», 2009. – 232 с.
20. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. – Харьков: Изд.группа «РА–Каравелла», 2001.- 144 с.
21. Елинов Н.П. Основы биотехнологии. «Наука» СПб, 1995.-600с.
22. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. Физико-химические и клинические исследования перфторорганических соединений. // Пущино. – 1994.
23. Иванов К.А. Разработка составов и технологии получения конструируемых пластырей // Автореф. канд. фарм. наук. М., 2001. - 21 с.
24. Иммуобилизованные ферменты. / Под ред. И.О.Березина, К. Мартиника. - М., 2001.
25. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промышленности: Учебное пособие для студентов вузов/ Чуешов В.И., Сичкарь А.А., Гладух Е.В. и др. – Винница: Нова Книга, 2010. – 272 с.
26. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И.М. Перцев [и др.] // Провизор. – 2002. – №8.
27. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. – М.: Издательский центр «Академия», 2004.
28. Кривошеев С.А. Основы создания медицинских липких лент с использованием акрилатных клеев // I Всероссийская научно-практическая конференция «Биомедицинские технологии»: Тез. докл. М., 2003. - С. 97-102.
29. Кривошеев СЛ., Иванов К.А. Оптимизация конструкции и производства бактерицидного пластыря. Технология получения и свойства нового бактерицидного пластыря // Хим.-фарм. журнал.- 2003.- Т.37. 12.- С.45-46.
30. Левачкова Ю.В. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних ЛФ. / Левачкова Ю.В. / Фармацевтичний часопис. - №3. – 2009. – С. 49-52.
31. Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации: Учебник / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпужников. – К.: МОРИОН, 2006. – 256 с.
32. Лекарственные препараты. Компендиум 2011 (Электронный ресурс): Морион, 2011.
33. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун, Ле Банг Шон, Ю.М. Краснопольский, В.И. Шве́ц // Вопросы мед.химии. – 1999. – №1.
34. Лосенкова С. О. Трансдермальные терапевтические системы / С. О. Лосенкова / Эксперим. и клин. фармакология . - №. 6. - 2008. - С. 54-57.
35. Львова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы / Л. В. Львова / Провизор. - №. 17. - 2004. - С.26-29.

36. Ляпунов Н.А. Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке пнтибактериального и противовоспалительного действия. Автореф. дис. докт. фарм. наук. – Харьков, 1989. – 48 с.
37. Майоров М. В. Трансдермальные гормональные препараты в гинекологической практике / М. В. Майоров // Провизор. - №. 1. - 2006. - С. 27-28.
38. Марченко Л.Г. Технология получения суппозиторий / Марченко Л.Г., Русак А.В., Смахова И.Е./ Фармацевтические технологии и упаковка. - № 2.- 2008. – С. 49-60.
39. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 1999. – 896с.
40. Основы проектирования производств в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности: Учеб. для студ. вузов / В.И.Чуешов, Л.А.Мандрыка, А.А.Сичкарь и др.- Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2004.- 460 с.
41. Пат. 2000119159 РФ. Микропористые пленки, включающие флокированные волокна / Даби Ш., Ласко В., Пилэйт Р.Р. // 2002.09.27
42. Пат. 2000128655 РФ. Способ изготовления кусков пластыря, обеспечивающего передачу воздействия через кожу / Такер М. // 2002.10.20
43. Пат. 2000133213 РФ. Повязка из пленки или пластырь, предназначенные для прикрепления к коже / Арескоуг С., Фабо Т., Нюссен М-А. // 2002.11.10.
44. Пат. 2001101443 РФ. Чрескожная терапевтическая система, содержащая гормоны и ингибиторы кристаллизации / Кляйн Р.П., Мекони Р., Мюллер В. //2003.01.20.
45. Пектин-зеиновые микросферы как носители лекарственных средств / З. К. Мухидинов, Г. Ф. Касимова, Д. Т. Бобокалонов и др. // Химико-фармацевтический журнал. - №. 10. - 2010. - С. 35-39.
46. Печуркин Н.С. Популяционные аспекты биотехнологии. - М.: Медицина, 1990.-235 с.
47. Полимеры медицинского назначения /Под ред. Сэноо Манабу. – М.: Медицина, 1991. – 248 с.
48. Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.]; Под ред. В.И. Чуешова. – Х.:Основа; Издательство УкрФА, 1999. – 704 с.
49. Промышленная технология лекарств: Учебник в 2-х т. /В.И.Чуешов, Н.Е.Чернов, Л.Н.Хохолова и др.; Под ред. проф. В.И.Чуешова. – Х.: МТК-Книга; Изд. НФАУ, 2002. – 1276 с.
50. Проспекты фирмы BOSCH (Германия).
51. Проспекты фирмы Luxun International Group Co, Ltd (Китай).
52. Райст Н. Аэрозоли. 2 изд. с доп. М.: Мир, 2005. – 397 с.
53. Сидоров Ю.І., Чуешов В.І., Новиков В.П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. – 816 с.: іл..
54. Современные технологии для производства инфузионных растворов в мягких контейнерах из полиолефинов // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2006. - № 2.

55. Спирер Р.Е., Гриффитс Д.Б. Биотехнология клеток животных. М.: Агропромиздат, 1989. Т2.- 507 с.
56. Справочник гормональных нарушений и болезней: И. Б. Юрков — Санкт-Петербург, Феникс, 2009.- 224 с.
57. Стандартизация пластырей в ГФУ / Товмасын Е.К., Шитеева Т.А., Губина Т.Н. / Фармаком. - № 1-2, 2006. – С.67-76.
58. Стандартизація фармацевтичної продукції. К.: МОЗ України, 2012. – 728 с.
59. Теоретические основы фармацевтической технологии: Учебн. пособ. для студ. / В.И. Чуешов, И.В. Сайко, О.А. Ляпунова и др.// 3-е изд. – Х.: Изд. НФаУ, 2007. – 176 с.
60. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.; Т2. – 2000. – 784 с.
61. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2 / Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 544 с.: ил. – (Учеб. лит. для студ. фарм. ин-тов).
62. Технология получения и применения полифункциональных магнитоуправляемых суперпарамагнитных препаратов / Н.А. Брусенцов, Ф.С. Байбуртский, В.В. Тарасов и др. // Хим.-фарм. Журн. – 2002. - № 4. – С. 32-40.
63. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фар мац. навч. закл. і фар мац.ф-тів вищ. мед. навч. закл. III - IV рівнів акредитації / В.І.Чуешов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова та ін.; За ред. В.І.Чуєшова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
64. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А.Е. Васильев, И.И. Краснюк, С. Равикумар, О.О. Максименко // Хим.-фармац. журн. – 2001. – № 11. – С. 29-42.
65. Фармацевтическая отрасль. Промышленное обозрение. – 2009-2012.
66. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - 2-ге вид., переробл. і допов. - К.: «МОРІОН», 2010. – 1632 с.: іл. 16 с.
67. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / під ред. проф. І.М. Перцева – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 728 с.
68. Фещенко Ю.А., Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней, 2009.
69. Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы. - М.: ООО ТИД «Альянс», 2004
70. Хонда К., Усуба А., Миязава М. и др. Искусственная кровь: от Флюозола-ДА до искусственных эритроцитов. // Биосовместимость. – 1993. – Т.1. – С. 81-94.
71. Швец В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии (продолжение) / В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // Провизор. - №. 6. - 2008. - С. 34-37.
72. Швец В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии / В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // Провизор. - №. 3. - 2008. - С. 18-24.
73. Ярных Т.Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Ярных Т.Г., Толочко Е.В.,

- Чушенко В.Н. / Химико-фармацевтический журн. № 10. – 2010. – С. 21-26.
74. British Pharmacopeia. – V. 1.2 – 2001 – 2639 p.
 75. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. J Aerosol Med 2001 Fall; 14: 309- 315.
 76. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J. Swarbrick, I.C. Boylan. – 2-nd – New-York, Basel: Marcek Dekker, Inc., 2002. – Vol. 3. – 3032 p.
 77. European Pharmacopeia. 5 Edition, 2005. – Strasbourg: Council of Europe, 2005. – 2416 p.
 78. European Pharmacopeia. 7 Edition, 2010. – Strasbourg: Council of Europe, 2010.
 79. Osmotic Pump Drug Delivery Devices: From Implant to Sandwiched Oral Therapeutic System / Pandey Shivanand, Viral Devmurari // International Journal of PharmTech Research. – Vol. 2, N. 1. – 2010. – P. 693-699.
 80. Knoch M., Sommer E. Jet nebulizer design and function. Eur.Respir.Rev. 2000; 10: 183- 186.
 81. <http://paradontoz.net/>
 82. <http://www.pharmainfo.net/reviews/osmotic-controlled-drug-delivery-system>
 83. <http://www.pharmainfo.net/swayamprakashpatel/publications/controlled-drug-delivery-system>
 84. <http://www.rxlist.com/atridox-drug.htm>
 85. www.faberlic-spb.ru/article/34-publication/48-blue-blood.
 86. www.Medinfo.ru/search/perftoran.
 87. [www.Perftoran. Info](http://www.Perftoran.Info).
 88. www.Uriafarm.
 89. www.cmpcosmec.com.ua
 90. www.ima.it
 91. www.kinematica.ch
 92. www.lxn.ru
 93. www.mixers.com
 94. www.pharmainfo.net/reviews/medicated-chewing-gum-new-reformulation-technique
 95. www.pharma-polymers.com/pharmapolymers/en.
 96. www.pharmatech.ru
 97. www.pharma-test.de.
 98. www.thermodistillation.com.ua
 99. www.ukraerosol.com
 100. www.sartorius.cqm.ua.