

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан
Ташкентский Фармацевтический Институт
Кафедра экологии и микробиологии

Самостоятельная работа

По Гигиене на тему:

*«ГИГИЕНА ТРУДА В ПРОИЗВОДСТВЕ
ТАБЛЕТОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ГОТОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»*

Подготовила: Курбанбоева Ш.

Приняла: Доцент Нуралиева Х.О.

Ташкент-2014

План

1. Особенности производства галеновых препаратов и готовых лекарственных форм в фармацевтической промышленности.
2. Галеновые препараты. Их виды.
3. Отрицательное воздействие галеновых препаратов
4. Готовые лекарственные формы
5. Производство готовых лекарственных форм.
6. Отрицательное воздействие их.
7. Список литературы.

Фармацевтическая промышленность объединяет предприятия по производству галеновых, новогаленовых препаратов, а также готовых лекарственных форм (дражирование, ампулирование, таблетирование и др.). На предприятиях этой промышленности изготавливают галеновые и новогаленовые препараты, такие лекарственные формы, как настойки, жидкие и сухие экстракты, сиропы, растворы, капли, таблетки, пластыри. Большой объем работы приходится на развеску, смешение, измельчение и расфасовку фармацевтических препаратов, комплектование аптечек и др. Технологический процесс построен по цеховому принципу и включает такие основные цехи, как галеновый, ампульный, таблеточный, фасовочный, дражировочный и др. В качестве исходного лекарственного сырья для получения галеновых и новогаленовых препаратов используются разнообразные вещества растительного, животного и минерального происхождения. Особенности этого производства являются широкий ассортимент продукции, разнообразие исходного сырья, выпуск многочисленных препаратов в небольшом количестве (малотоннажность), разнообразие оборудования, применяемого для основных технологических и вспомогательных операций. Эти производства часто работают по совмещенной технологической схеме, т. е. аппаратура устроена и размещена таким образом, чтобы на ней можно было получать различные лекарственные препараты, сходные по технологическому регламенту изготовления.

Галеновые препараты (иначе — галеновы препараты) — группа лекарственных средств, получаемых из растительного сырья путём вытяжки (экстракции). Принимаются почти исключительно внутрь (перорально, от лат. *per os, oris*), что отличает их от неогаленовых препаратов.

Галеновые препараты представляют специфическую группу лек.средств, содержащих комплексы веществ более или менее сложного состава. “Галеновые” препараты – исторически утвердившийся термин, примененный еще в средние века Парацельсом к препаратам знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена (131-201 гг. н. э.).

К галеновым препаратам, представляющим неоднородную в технологическом отношении категорию лек.средств относятся: различные экстракционные препараты из растительного и животного сырья, водные и неводные растворы сложного и несложного состава, сиропы, ароматные воды и спирты, препараты витаминов, фитонцидов, биогенных стимуляторов, медицинские мыла и мыльно-крезоловые препараты и др.

Классификация галеновых препаратов (ГП)

Все ГП можно разделить на два класса (группы):

1. Экстракционные препараты;
2. Растворы и смеси.

Первый класс-группа препаратов подразделяется на две подгруппы:

- а) освобожденные (полностью или почти) от балластных - сопровождающих веществ;
- б) неосвобожденные или частично освобожденные от сопровождающих веществ.

Второй класс-группа препаратов подразделяются на:

- а) растворы и смеси, содержащие комплексы веществ;
- б) растворы индивидуальных веществ.

Итак, к первой группе (освобожденные от сопровождающих веществ) относятся:

- 1) новогаленовые препараты, появившиеся в 60-х годах XIX века, которые представляют собой извлечения из лек.растит. сырья, частично или полностью освобожденные от балластных в-в;
- 2) препараты индивидуальных в-в - гликозидов, алкалоидов, витаминов, флавоноидов и др.;
- 3) органопрепараты- сухие и жидкие извлечения желез внутренней секреции, содержащие гормоны;

В основе процесса изготовления большинства органопрепаратов лежит экстракция (так же как и для галеновых препаратов из растительного сырья). По этой же причине к галеновым препаратам, освобожденным от балл.в-в относятся:

- 4) ферментные препараты (биологические катализаторы химических реакций);
- 5) аминокислотные препараты.

Ко второй подгруппе извлечений (неосвобожденные или частично освобожденные от балластных веществ) относятся:

1) настойки и экстракты из лек.растительного сырья, внедренные 13 веков тому назад Парацельсом - врачом и фармацевтом средневековья;

2) препараты свежих растений - соки, экстракты; соки подорожника, алоэ, каланхоэ; препарат кардиовален (спирт.извлечение из травы желтушника + адонизид и др.);

3) препараты фитонцидов - аллилсат (из чеснока), аллилглицер (из лука) и др.;

4) препараты биогенных стимуляторов - открытых В.Н. Филатовым - экстракт алоэ, экстракты лиманных целебных грязей, стекловидного тела, торфа и др.

5) препараты витаминов - из шиповника (каротин), экстракты шиповника; из листьев чая, из облепихи (масло) и др.

К этой подгруппе относятся также частично освобожденные от балластных веществ извлечения.

6) органопрпараты: гормональные препараты: тиреоидин (из щитовидных желез убойного скота, паратиреоидин (частично очищен от сопровод. в-в), адиуректин (из задней долей гипофиза убойного скота), и ферментные препараты: пепсин (из слизистой свиных желудков), панкреатин (из поджелудочной железы рогатого скота или свиней) абомин (из сычуга телят и ягнят (молочного возраста)), инкрепан (экстракт из поджелудочной железы у крупного рогатого скота);

7)некоторые аминокислотные органопрпараты: аминокептид (раствор аминокислот из казеина, цельной крови скота, фибринных сгустков или сухого альбумина);

8) некоторые органопрпараты неспецифического действия: спленин - препарат из селезенки крупного рогатого скота, пантокрин - спиртовой экстракт молодых неокостеневших рогов (панты) оленя, марала, изюбра.

Ко второй группе относятся: растворы и смеси, содержащие комплексы веществ - настойки рвотного корня, чилибухи, алоэ, получаемые путем растворения густых экстрактов в спирте. Эликсир грудной или ликричный состоит из экстракта солодкового корня, аммиака, эфирного анисового масла, спирта и воды. Нашатырно-анисовые капли - спиртово-аммиачный раствор анисового масла.

Сиропы - пертусин, холосас, ревенный, пакричный, алтейный и др.

Ароматные воды - полученные путем перегонки с паром растит.сырья
- горькоминдальная.

Ароматные воды и спирты: ароматная вода спиртовая кориандра, ароматная вода мяты, фенхеля и др., спирты лавандовый, шалфейный и др.

Мыла и мыльно-крезоловые препараты.

Известны мыла еще в эпоху Галена. В основе их производства лежит химический процесс омыления

К ним относят: мыло калийное или зеленое. Мыльный спирт сложный- Spiritus Saponis Kalini Compositus на основе зеленого мыла, спирта и лавандового спирта.

Нафтазол - калийное мыло нафтеновых кислот - мылонафт. Лизол - зеленое мыло + крезол. Креолин (приготавливается из канифоли, масел каменноугольной смолы, хоз. мыла, фенола, едкого натра и воды).

Ко второй подгруппе растворов и смесей, содержащих индивидуальные вещества -

Сироп сахарный - Sirupus sacchari

Растворы йода, эфирных масел в спирте.

Часть галеновых препаратов может быть отнесена одновременно к разным группам: препараты гормонов, сиропы, ароматные воды, настойки.

Эта классификация удобна для пользования при изучении галеновых препаратов, однако она не претендует на совершенство.

Достоинства и **недостатки** ГП

Галеновые препараты (особенно экстракционные) весьма просты в изготовлении, они экономически более выгодны в производстве, чем соответствующие химически чистые вещества.

Лечебное действие экстракционных препаратов обусловлено не каким-либо одним действующим веществом, а всем комплексом находящихся в них биологически активных веществ, усиливающих, ослабляющих или видоизменяющих действия основных в-в.

Галеновые препараты могут обладать разносторонним физиологическим действием.

Вот почему галеновые препараты представляют собой группу ценных лекарственных средств, занимающую важное место в современном лекарственном арсенале. Значимость их возрастает в связи с производством таких уникальных препаратов, как препараты ферментов и гормонов, фитонцидов и биогенных стимуляторов, воспроизводство которых синтетическим путем невозможно или экономически невыгодно.

Значительную долю галеновых препаратов составляют экстракционные препараты, т.е. препараты, полученные путем экстракции – это настойки, экстракты и НГП из растит.сырья, препараты гормонов, ферментов из сырья животного происхождения, препараты из свежих растений - экстракты и ряд других, препараты индивидуальных веществ.

Экстракция (от лат. *extrahere*-извлекаю, вытягиваю) – это процесс извлечения необходимых лекарственных веществ из растительного и животного материала с помощью экстрагента (извлекателя, растворителя).

Извлечение, как процесс, отличается определенной сложностью, т.к., включает в себя и растворение, и десорбцию, и диализ, диффузию и др. процессы. В отличие от растворения твердого тела в жидкости, процесс извлечения осложняется наличием клеточной оболочки, которая оказывается основным препятствием при проникновении внутрь клетки растворителя и при выходе экстрактивных веществ наружу.

С помощью электронного микроскопа и рентгеноструктурного анализа установлено, что клеточная оболочка растений представляет собой плотную войлокоподобную перегородку, образованную мицеллярными нитями целлюлозы состава $(C_6H_{10}O_5)_n$, где “n” равно 600-30.000. Кроме того имеются оболочки пектиновые, протобелковые и др. Оболочка клетки пронизана ультрамикropорами диаметром 0,01-0,001 мкм и зачастую инкрустирована или покрыта веществами, уменьшающими эти поры, либо вообще их закупоривающими - это протопектин, лигнин, суберин, кутин, воски и др. Все они в воде мало или совсем нерастворимы, что снижает проникновение экстрагента через оболочку внутрь клетки.

Ультрамикropористая клеточная оболочка оказывает большое гидростатическое сопротивление движению молекул растворителя и растворенных веществ и, что самое важное, способна отделять,

задерживать ВМС (высокомолекулярные вещества), т.е. обеспечивать диализ, пропуская при этом НМС (низкомолекулярные соединения), к числу которых относятся почти все терапевтически активные вещества природного происхождения.

В клеточной оболочке имеются и макропоры (0,1-0,2 мкм), они соединяют между собой клетки, образуют межклеточные ходы, по ним осуществляется медленное капиллярное движение растительных соков из клетки в клетку.

Клеточное содержимое никогда не представлено одним веществом, а является сложным комплексом действующих веществ, питательных метаболитов обмена, ферментов кислот, минеральных веществ и др., которые влияют на процессы десорбции, растворения и диффузии - т.е. экстракцию, оказывают действие и на терапевтическую эффективность препарата.

Процесс извлечения сырья осложняется и рядом поверхностных явлений, связанных со взаимодействием молекул экстрагента-растворителя с молекулами клеточных структур.

Имеют место и сорбционные явления - большинство веществ находится в высушенном сырье в сорбированном состоянии на поверхности и в толще оболочки, эндо- и цитоплазмой, форменными элементами, протоплазмы, и это оказывает большое влияние на процесс экстракции.

Сложный процесс экстракции представляет собой сочетание целого ряда процессов (смачивание, набухание, растворение, химическое взаимодействие, адсорбция, десорбция, диффузия, диализ и др.).

В нем различают три основные стадии:

1. Пропитывание сухого растительного материала экстрагентом, т.н. капиллярная пропитка - проникновение экстрагента в сырье и смачивание веществ, находящихся в сырье.
2. Растворение компонентов растительной клетки - образование первичного сока.
3. Переход растворенных веществ в экстрагент - массообмен, массоперенос веществ через пористые клеточные стенки.

В производстве лекарственных препаратов широко используется также животное сырье, в частности гистидин получают из крови

животных, адреналин — из надпочечников, инсулин — из поджелудочной железы, тиреоидин — из щитовидной железы и т. д.

Все виды технологических операций при получении лекарственных препаратов можно подразделить на подготовительные, собственно процессы получения лекарственного препарата, заключительные и дополнительные операции.

Подготовительные операции — хранение, перемещение твердых, жидких и газообразных материалов, их преобразование: измельчение и дробление твердого сырья, разделение твердых веществ, удаление из них жидкостей и газов с использованием методов отстаивания, фильтрации, центрифугирования, охлаждения, кристаллизации, вакуумирования и др.

В основе собственно процессов получения лекарственных средств лежат обменные, термические, электрохимические, биологические процессы, электролиз и др. В этой стадии технологического процесса находят широкое применение реакции сульфирования, нитрования и галогенирования, аминирования и оксидирования, восстановления и окисления и т. д.

На заключительном этапе лекарственные препараты подвергаются сушке, измельчению, таблетированию, ампулированию, расфасовке и упаковке.

Подготовительные операции. Значительная часть исходного сырья для получения галеновых и синтетических лекарственных препаратов находится в твердом состоянии и подвергается дроблению, размолу. Необходимость в проведении этой операции часто возникает и при получении лекарственных форм (таблетки, драже и др.). Дробление ведется на щековых, валковых, конусных, молотковых и других дробилках. Размол осуществляется с помощью шаровых и фарфоровых мельниц, дезинтеграторов. Небольшие количества лекарственного продукта измельчаются в ступках на механическом приводе, мельницах Исламгулова, "Эксцельсиор" и др.

Профессиональными вредностями при дроблении, размолу и разделении исходных продуктов лекарственных средств являются пыль, интенсивный шум и общая вибрация. Пыль выделяется в месте поступления лекарственного сырья или готового продукта в дробилки и на мельницы и в месте выхода измельченного вещества.

Неблагоприятной в гигиеническом отношении операцией является разделение материалов на фракции. Используемые при этом воздушные сепараторы и механические сита служат значительными

источниками выделения пыли. При производстве малотоннажных лекарственных препаратов (например, гормональных) нередко применяется протирка ручным способом на ситах, что связано с выделением пыли и загрязнением кожи и спецодежды работающих.

Для борьбы с выделением пыли необходимы правильная организация технологического процесса и оборудования, укрытие мест выделения пыли с аспирацией запыленного воздуха. Так как шум и вибрация на дробильно-размольных установках могут превышать допустимые величины, данное оборудование требуется размещать в отдельных производственных помещениях, а фундаменты под ними не должны быть связаны с конструкциями здания. В борьбе с шумом и вибрацией необходимо использовать противошумные и виброгасящие устройства и материалы. Управление процессами измельчения и дробления целесообразно осуществлять дистанционно.

Существенное влияние на уровень загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами на подготовительном этапе оказывает транспортировка исходных компонентов. Это обусловлено большой нагрузкой на коммуникационные сооружения, наличием предназначенных для перемещения веществ механизмов и устройств, не имеющих эффективных вытяжных устройств и необходимой герметичности.

При транспортировке рабочие могут контактировать не только с парами и газами, но и с жидкими и сыпучими вредными веществами. В ряде случаев еще применяются ручная транспортировка, загрузка и выгрузка лекарственного сырья (например, растительного происхождения).

Перемещение жидких веществ производится по трубопроводам при помощи насосов, давлением воздуха или пара, самотеком и за счет вакуума. Газообразные вещества транспортируются при помощи сжатия и вакуума. Подача исходных продуктов сжатым воздухом связана с повышением давления в коммуникационных сетях, что может привести к выделению вредных паров и газов через неплотности в трубопроводах, аппаратах и емкостях. Следует отметить как несовершенную в гигиеническом отношении транспортировку жидких продуктов при помощи насосов, являющихся дополнительным фактором, способствующим загрязнению воздуха химическими веществами. С этой точки зрения наиболее благоприятна транспортировка жидких продуктов самотеком или при помощи вакуума. Основными гигиеническими требованиями к оборудованию являются устойчивость трубопроводов, прокладочного

и набивочного материала к действию жидкостей, замена сальниковых насосов на бессальниковые и погружные.

Подача твердого лекарственного сырья (продукты растительного происхождения, органические и минеральные вещества) из сырьевых складов в подготовительные цехи, от одного оборудования к другому осуществляется при помощи ленточных транспортеров, элеваторов, шнеков, а также пневматическими и гидравлическими системами. Способ транспортировки определяется агрегатным состоянием веществ, их токсичностью, характером производства и др.

Давая гигиеническую оценку данным процессам, необходимо отметить, что транспортировка с помощью ленточных транспортеров, шнеков и др. связана со значительным выделением пыли. Наиболее совершенной в гигиеническом отношении является подача сухих исходных продуктов при помощи пневмотранспорта.

Собственно процессы получения лекарственных веществ. Данный технологический этап получения лекарственных препаратов характеризуется большим разнообразием технологических процессов и операций, применяемого оборудования и химических веществ. Значительный удельный вес в промышленном синтезе полупродуктов и лекарственных веществ занимают процессы, связанные с реакциями замещения атомов водорода в ядре ароматических соединений теми или иными группами атомов, превращения уже имеющихся в молекуле органического соединения заместителей в другие с целью придания ему новых свойств и, наконец, изменение углеродной структуры молекулы. Это реакции нитрования, сульфирования, галогенирования, восстановления, алкилирования и др. Данные процессы осуществляются в реакторах различных типов, которые получили свое название в зависимости от проводимых в них химических реакций (хлоратор, нитратор, сульфатор и др.).

Реакторы могут работать в условиях повышенного и нормального атмосферного давления или при разрежении. Они могут быть периодического и непрерывного действия. Это стальные, свинцовые или чугунные емкости с мешалками или без них, с обогревом или охлаждением. В зависимости от происходящих в реакторах процессов применяются различные типы мешалок: лопастные, винтовые, рамные, якорные и др.

Основным вредным фактором в реакторном отделении является химический. Местами выделения токсичных веществ из реакторов могут быть сальники мешалок, люки, через которые производятся загрузка и выгрузка продуктов, мерные стекла, смотровые окна,

фланцевые соединения. При этом состав и уровень вредных веществ в воздухе рабочей зоны зависят от совершенства применяемого оборудования, вида получаемого лекарственного полупродукта или готового лекарства, режима эксплуатации и других факторов. Неблагоприятная гигиеническая обстановка может быть обусловлена ручными операциями, например, при замере уровня жидкостей, отборе проб. Перевод аппаратуры на вакуумный процесс, применение закрытых реакторов с экранированными двигателями мешалок, а также автоматического контроля в значительной степени снижают выделение вредных веществ в воздух рабочих помещений.

Большой удельный вес на этом этапе занимают процессы разделения химических компонентов. Основным оборудованием для проведения таких операций являются перегонный аппарат и ректификационные установки. Обслуживание данного оборудования связано с возможностью контакта работающих с вредными веществами, которые могут поступать в воздух через коммуникационные системы, люки, краны, места отбора проб и др.

Для разделения суспензий на твердую и жидкую фазы широко используются процессы фильтрации и центрифугирования. Фильтрацию проводят на фильтрах периодического и непрерывного действия. К первым относят нутч-фильтры, фильтр - прессы, листовые фильтры, а ко вторым — барабанные, дисковые и ленточные фильтры. Работа нутч-фильтров и фильтр - прессов часто сопровождается выделением токсичных веществ в воздух рабочей зоны, связана с применением ручного труда и возможностью интенсивного загрязнения кожных покровов и спецодежды. В гигиеническом отношении более благоприятными являются барабанные фильтры, которые герметичны и снабжены вытяжной вентиляцией.

Для быстрого разделения лекарственного полупродукта применяются центрифуги периодического и непрерывного действия. Центрифуги периодического действия менее совершенны и имеют ряд недостатков, главными из которых являются неудобство удаления отжатого материала, применение ручного труда, отсутствие надежной герметичности. Эти недостатки являются причиной выделения вредных веществ в воздух рабочей зоны и загрязнения кожных покровов.

Надежными в гигиеническом отношении являются механизированные и закрытые фильтры, саморазгружающиеся центрифуги с нижней выгрузкой, барабанные вакуум-фильтры и автоматические фильтр-прессы.

Значительная часть полупродуктов и готовых лекарственных средств подвергается сушке. Этот процесс необходим при получении галеновых, синтетических препаратов, антибиотиков, витаминов и др. Влага удаляется механическими (фильтрование, прессование, центрифугирование), физико-химическими (поглощение гигроскопичными материалами) и тепловыми (испарение, выпаривание и конденсация) способами.

В производстве лекарственных препаратов наиболее широкое применение получили камерные, барабанные, распылительные, шахтные и другие сушилки. Работа по обслуживанию большинства сушилок сопровождается повышенным тепловыделением непосредственно на рабочем месте и выделением токсичных веществ.

Существенным недостатком сушилок является недостаточная механизация и герметизация процессов загрузки и выгрузки веществ, подвергающихся сушке, что обуславливает загрязнение воздуха рабочей зоны пылью готового препарата. Значительно меньше выделяется вредных веществ при использовании сушилок непрерывного действия (гребковые, распылительные, сушильные барабаны и др.), обеспеченных полной герметизацией и механизацией процессов загрузки и выгрузки.

Широкое распространение в производстве лекарственных препаратов получили процессы выпаривания и кристаллизации. Первые применяются для получения более концентрированных растворов из менее концентрированных (синтетические и галеновые препараты, антибиотики, витамины и др.). Для этой цели в большинстве случаев используются многокорпусные выпарные аппараты. Неблагоприятными в гигиеническом отношении операциями при работе с ними являются подача растворов и выгрузка готового продукта, поскольку они сопровождаются выделением вредных соединений в воздух рабочей зоны.

Процессы кристаллизации применяются при очистке лекарственных веществ от примесей или выделении из жидкости. Эти процессы проводят в кристаллизаторах открытого и закрытого типа. Основным недостатком данного оборудования является недостаточная герметизация и механизация процессов загрузки и выгрузки лекарственных веществ. Более благоприятные санитарные условия на рабочих местах создаются при обслуживании вакуум-кристаллизаторов.

Получение готовых лекарственных форм в виде таблеток, драже, ампул складывается из многих подготовительных и основных

процессов и операций, осуществляемых в определенной последовательности на соответствующем оборудовании.

Заключительные операции. В заключительной стадии технологического процесса лекарственные вещества подвергаются маркировке, упаковке и фасовке. Упаковка лекарственных форм производится в пластмассовую, бумажную и стеклянную тару. Большинство операций на данном этапе механизировано. Вместе с тем ручные операции на отдельных предприятиях составляют еще значительную часть.

Основным *неблагоприятным* в гигиеническом отношении фактором в данной стадии производства лекарственных препаратов является пыль. Работающие, как правило, подвергаются воздействию пыли сложного состава, поскольку одновременно могут проходить фасовку и упаковку несколько видов лекарственных препаратов.

Работа при полумеханизированном и особенно ручном способе расфасовки и упаковки таблеток, ампул, драже, а также заклеивании коробок и конвалют полосками целлофана и ряд других операций связаны с вынужденным положением тела.

Список литературы

1. www.all-gigiena.ru
2. www.med-books.info
3. А.М.Большаков «Общая Гигиена»