

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**Кафедра промышленной технологии лекарственных средств**

**Н.Э.Маматмусаева, В.Р. Хайдаров**

## **УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

**Теоретические основы технологии  
лекарственных средств**

**для студентов, обучающихся по направлению  
5510600 – промышленная фармация**

**Раздел 1-18**

**Ташкент-2019**

## Аббревиатуры и принятые сокращения

AHU	Air Handling Unit / Вентустановка
ANSI	American National Standards Institute
API	ActivePharmaceuticalIngredient/ Активная Фармацевтическая
ASTM	American Society for Testing and Materials / Американское общество по
BMS	BuildingManagementSystem/ Система контроля и управления
CCDI	Спецификация по безопасности ЛП
CFR	Code of Federal Regulations
CIP	Clean In Place / Очистка на месте
CNC	ControlledNotClassified/ Контролируемая, не классифицируемая зона
CPP	Сертификат фармацевтического продукта
C&Q	Commissioning and Qualification / Приемкаиквалификация
DQ	Design Qualification / Квалификация проекта
EDQM	Европейский директорат по качеству лекарственных средств и
FAT	FactoryAcceptanceTest/ Заводские приемочные испытания
FDA	FoodandDrugAdministration/ Управление по санитарному надзору за
FMS	Faciliti Monitoring System / Система контроля объекта
GMP	GoodManufacturingPractice(Надлежащая производственная практика)
HVAC	Heating Ventilation and Air Conditioning / Отопление,
ICH	Международная конференция по гармонизации технических
ISPE	International Society of Pharmaceutical Engineering /
PAT	Process Analytical Technology / Технологияанализапроцессов
Ph.Eur	Европейская Фармакопея
SIP	Sterilisation-in-Place / Стерилизация на месте
URS	UserRequirementSpecification/ Спецификация требований пользователя

USP	United States Pharmacopeia / Фармакопея США
WIP	Washing-In-Place / Мойка на месте
АФС	Активная фармацевтическая субстанция
ВО	Вода очищенная
ВДИ	Вода для инъекций
ГОСТ	Государственный отраслевой стандарт
ГРЛС	Государственный реестр лекарственных средств
ГФ	Государственная Фармакопея
ИД	Исходные данные
ЛП	Лекарственный препарат для медицинского применения
ЛРС	Лекарственное растительное сырье
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
МНН	Международное непатентованное название
НД	Нормативная документация
ОВИК	Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха
ОКК	Отдел контроля качества
ООК	Отдел обеспечения качества
ОФС	Общая фармакопейная статья
ПОС	Псевдооживленный слой
РПА	Роторно-пульсационный аппарат
РУ	Регистрационное удостоверение
СОП	Стандартная операционная процедура
ТЛФ	Твердая лекарственная форма
ТЗ	Техническое задание
УФ	Ультрафиолетовое излучение
ФЗ	Федеральный закон
ФС	Фармакопейная статья

## Предисловие

Теоретические основы технологии является стержневой дисциплиной среди профильных фармацевтических дисциплин. Этот предмет изучает процессы фармацевтической технологии, теоретические основы и методы производства лекарственных средств, а также перспективы создания и производства новых лекарственных форм. В целом теоретические основы технологии состоит из теоретической базы промышленной технологии лекарственных средств.

В настоящем методическом пособии представлен материал по промышленному производству лекарственных средств. В основу изложения учебного материала положены теоретические положения биофармации, международные правила промышленного производства лекарственных средств GMP, перечень нормативных документов для производства готовых лекарственных форм, термины и понятия фармацевтической технологии, физико-химические теории и т.д.

# РАЗДЕЛ 1. РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДРУГИМИ ПРЕДМЕТАМИ

## 1.1. Введение в фармацевтическую технологию

Термин «технология» (от греч. *techne* – искусство, мастерство, умение и *logos* – понятие, учение) обозначает совокупность знаний о способах и средствах проведения производственных процессов.

**Технология лекарственных форм** — наука о теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственных средств в лекарственные препараты путем придания им определенной лекарственной формы. 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.

**Ф а р м а ц е в т и ч е с к а я т е х н о л о г и я** является составной частью фармацевтической науки, которая представляет собой систему научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе, хранении и реализации фармацевтической продукции. Изготовлением лекарственных препаратов занимается технология лекарственных форм. Эта наука среди других фармацевтических наук (фармацевтическая химия, фармакогнозия и т.д.) занимает своеобразное положение. По определению профессора А. А. Иовского, она является вершиной фармации, ее завершающим этапом. Не зная свойств лекарственных веществ (изучаются фармацевтической химией), лекарственного растительного сырья (изучаются фармакогнозией) и положений ряда других наук, невозможно правильно изготовить лекарственную форму

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.

Более 100 лет назад Николай Иванович Пирогов указывал, что будущее принадлежит медицине предупредительной («медикаментозной») и с развитием химии увеличится потребление 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.

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 с названием которого “apoteca” (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, пилюль, болюсов, мыл, мазей, пластырей, горчичников, сборов, настоев, отваров, растворов, микстур, соков из растений, жирных растительных масел, вин, смазываний, растительных укусмедов, 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 (1493–1541гг.).

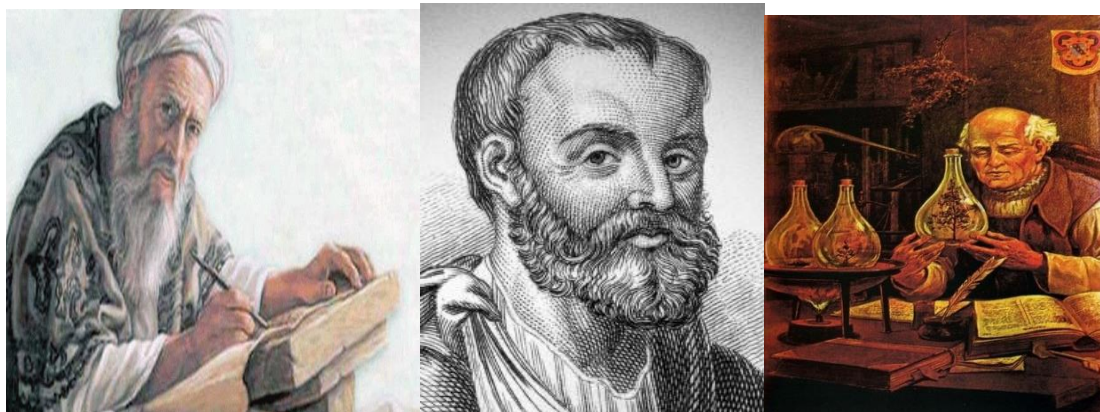


Рис. 1.2.1. Авиценна    Рис. 1.2.2.Клавдий Гален    Рис. 1.2.3. Парацельс

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.

Итех 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 (пилюли), 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 сырья, 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

химикофармацевтическую промышленность, как отдельную отрасль государства.

### 1.3. Основные термины и понятия фармацевтической технологии

Для правильного понимания излагаемых в дальнейшем материалов, необходимо грамотно использовать термины, которые должны точно отражать смысл и не допускать двойного 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. Фармацевтическая терминология объединяет наименования одного из специальных разделов медицины — фармации.

**Фармация** (греч. *φάρμακον* через англ. *pharmacy* — лекарство и применение лекарств) — комплекс научно-практических дисциплин, изучающих проблемы создания, безопасности, исследования, хранения, изготовления, отпуска и маркетинга лекарственных средств, а также поиска природных источников лекарственных субстанций.

**«Фармация» и «фармацевтика»** — это два разных конечных результата. Если в настоящее время «фармация» готовит лишь 3 % всех потребляемых лекарств, то «фармацевтика» и стоящая за нею фармацевтическая промышленность — 97 % потребляемых в мире лекарств, имеющих готовую лекарственную форму.

За рубежом термин «фармация» ассоциируют с теми местами розничной торговли в населенных пунктах, где можно приобрести необходимое лекарственное средство или средство по уходу за больным, получить медицинский совет, стать обладателем средства косметики, шампуня, офисных принадлежностей, сладостей и просто что-то перекусить.

«Фармация» (pharmacy) - место для приготовления и продажи лекарств, а также деятельность по приготовлению лекарств (рис.1.3.1) .

«Фармацевтика» (pharmaceutics) — означает деятельность, связанную с производством лекарственных средств и лекарственных веществ на промышленных предприятиях (рис.1.3.2).



Рис. 1.3.1 Аптека Рис.1.3. 2. Промышленное предприятие

**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);
- 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.

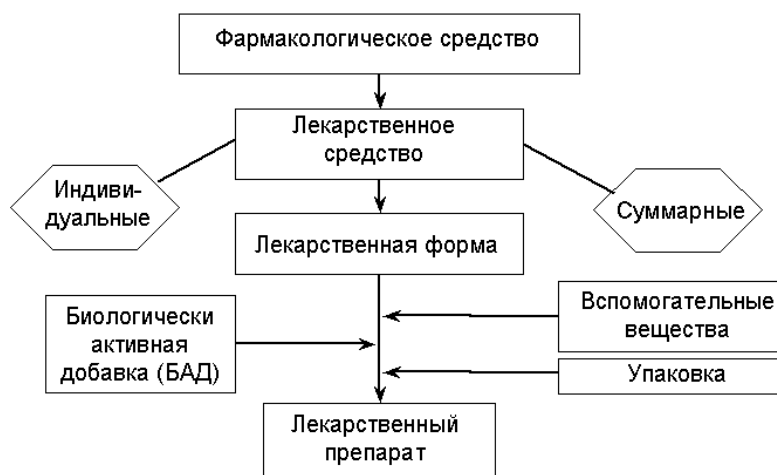


Рис.1.3.3. Взаимосвязь основных понятий и терминов технологии лек.форм

**Г о т о в ы е л е к а р с т в е н н ы е с р е д с т в а** – 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 иммунологическое действие и предназначены для производства готовых лекарственных средств.

**Лекарственное растительное сырьё** — это растения и их части, применяемые в лечебных целях.

**Лекарственная форма** — это состояние (твёрдое, жидкое и т. д.), придаваемое лекарственному средству или растительному сырью, удобное для применения.

**Лекарственный препарат** — это лекарственное средство в виде определённой лекарственной формы (рис. 1.3.3.).

**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 документально 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 исполнительной власти в сфере здравоохранения подтверждает эффективность и безопасность





токсикологических, фармакодинамических и/или фармакокинетических свойств, присущих ему побочных реакций и взаимодействия с другими лекарственными средствами.

**К о н т а м и н а ц и я** – процесс загрязнения объекта физическими, химическими или биологическими агентами. Загрязнение исходного сырья или полупродуктов другим сырьем или продукцией называется *перекрестной контаминацией*.

**Л е к а р с т в е н н а я ф о р м а** – форма, придаваемая лекарственному средству или лекарственному растительному сырью, удобная для употребления и обеспечивающая необходимый лечебный эффект.

**Л е к а р с т в е н н ы е п р и м е с и к п и щ е в ы м п р о д у к т а м** – 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.

**М а т е р и а л ь н ы й б а л а н с** – соотношение между количеством исходного сырья, материалов, полупродуктов и промежуточных продуктов, используемых в производстве, и количеством фактически полученной готовой продукции, отходов и потерь.

**М е д и ц и н с к и е и м м у н о б и о л о г и ч е с к и е п р е п а р а т ы** – 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.

**М е т о д ы   к о н т р о л я   к а ч е с т в а   (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.

**Н а д л е ж а щ а я   к л и н и ч е с к а я   п р а к т и к а   (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.

**Н а д л е ж а щ а я   л а б о р а т о р н а я   п р а к т и к а   (GLP)** – совокупность правил по планированию, выполнению, контролю, оценке и документированию лабораторных исследований, которые являются частью доклинического изучения лекарственных средств, которые обеспечивают качество, точность и полноту полученных данных.

**Н а д л е ж а щ а я   п р о и з в о д с т в е н н а я   п р а к т и к а   (GMP)** – совокупность правил по организации производства и контролю 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 Узбекистана об охране интеллектуальной собственности.

**П о б о ч н о е   д е й с т в и е** – любая нежелательная реакция, которая обусловлена фармакологическими свойствами лекарственных средств и наблюдается исключительно при применении в рекомендованных дозах.

**П о л у п р о д у к т** – продукция, получаемая на отдельных стадиях производства, за исключением последней стадии.

**П р о и з в о д и т е л ь   ф а р м а ц е в т и ч е с к о й   п р о д у к ц и и** – субъект хозяйствования, который осуществляет хотя бы один из этапов производства лекарственных средств.

**П р о и з в о д с т в о   л е к а р с т в е н н ы х   с р е д с т в** – 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.

**О т х о д ы   п р о и з в о д с т в а** – остатки сырья, материалов, полупродуктов и их производные, образующиеся в процессе производства продукции, требующие дальнейшей переработки или утилизации.

**Р а д и о ф а р м а ц е в т и ч е с к и е   п р е п а р а т ы** – лекарственные средства, которые содержат хотя бы один специально введенный радионуклид в форме, предназначенной для применения человеком.

**Р е г и с т р а ц и о н н о е   у д о с т о в е р е н и е** - оформленный в установленном порядке документ, который удостоверяет, что

лекарственный препарат зарегистрирован в Узбекистане в установленном порядке и разрешен к ввозу, реализации и медицинскому применению в Узбекистане.

**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 ГФ, 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 пригодности препарата** – время, на протяжении которого лекарственное средство остается качественным и отвечает требованиям АНД или ГФ.

**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, условий

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

**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.

#### **1.4. Система классификаций лекарственных средств**

Классификация помогает характеризовать отдельные явления, факты в зависимости от принадлежности к той или иной группе, позволяет предвидеть еще неизвестные или неизученные явления и предметы. Однако

следует иметь в виду, что всякая классификация условна, поэтому возможно дальнейшее ее совершенствование.

Существуют две общепринятые классификации лекарственных средств:

1. Классификация лекарственных средств по происхождению.
2. Классификация лекарственных средств по силе фармакологической активности.

#### *Классификация лекарственных средств по происхождению*

По происхождению лекарственные средства делятся на две основные группы:

1. Природные сырьевые материалы минерального, растительного, и животного происхождения, прошедшие первичную обработку (очистка от примесей, сушка, сортировка). К ним относятся: лекарственное минеральное сырье- питьевая сода, активированный уголь, иловая лечебная грязь и пр.; лекарственное растительное сырье, представленное различными морфологическими группами- сборы, листья, травы, цветки, плоды, семена, корни, корневища, кора и.т.д.; лекарственное сырье животного происхождения – железы внутренней секреции домашних животных.
2. Лекарственные вещества синтетического или полусинтетического происхождения, полученные в результате переработки природных сырьевых материалов или направленного синтеза.

Эта группа делится на следующие группы:

*\*Химические препараты.* По своей природе это индивидуальные химические вещества, а по своему происхождению – продукты синтеза или очищенные природные вещества, которые являются лекарственными веществами, например, хлорид натрия, сульфат натрия, нитрат серебра, соляная и серная кислота, калия перманганат и.т.д.



*\*Химико-фармацевтические препараты.* По своей природе это также индивидуальные химические вещества, получаемые в результате весьма сложного органического синтеза. К этим препаратам относятся: сульфаниламидные препараты (стрептоцид, бисептол), противотуберкулезные средства (фтивазид), снотворные и анестезирующие вещества, противомаларийные вещества (бигумаль). В подгруппу химико-фармацевтических препаратов также входят биологически активные вещества, выделенные в чистом виде из сырьевых материалов растительного и животного происхождения (алкалоиды и гликозиды).

*\*Препараты антибиотиков.* Антибиотики являются продуктами жизнедеятельности различных микроорганизмов и получают в результате биологического синтеза при выращивании микроорганизмов на питательных специальных средах. Известны антибиотики микробного происхождения (пенициллин, стрептомицин, грамицидин). Некоторые из антибиотиков получают синтетическим путем (оксациллин).

*\*Витаминные препараты.* Среди них имеются как индивидуальные химические синтетические вещества (аскорбиновая кислота, тиамин, никотиновая кислота, цианокоболамин и т.д.), так и сложные комплексы веществ (концентраты, экстракты, сиропы).

*\*Органопрпараты.* Получаются из органов, тканей, и соков животного организма. Являются сложными комплексами веществ, содержащими в качестве биологически активных соединений гормональные вещества. Некоторые из них удалось выделить в чистом виде (например, адреналин). Ряд гормонов получают синтетически (половые гормоны). К органопрпаратам также относятся ферменты (пепсин).

*\*Вакцины и сыворотки.* Это иммунобиологические препараты, производимые институтами вакцин и сывороток, институтами эпидемиологии, микробиологии и гигиены а также рядом санитарно-эпидемиологических станций.

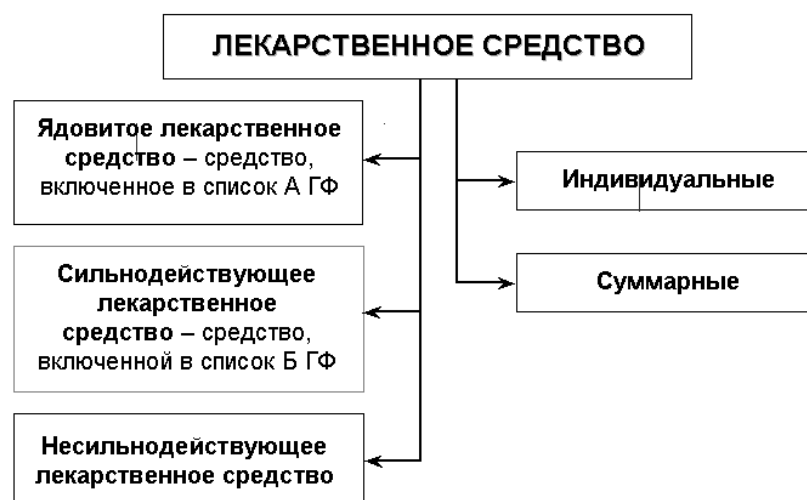
*\*Продукты первичной переработки лекарственного сырья.* К ним относятся: эфирные масла, жиры и жирные масла получаемые из частей растений и животных.

*\*Галеновые препараты.* К ним относятся препараты сложного химического состава, извлекаемые из природных лекарственных сырьевых материалов растительного и животного происхождения и содержащие биологически активные вещества (БАВ). Это разные экстракты, настойки, некоторые сиропы, ароматные воды.

#### *Классификация лекарственных средств по силе фармакологической активности*

Лекарственные средства разнообразны по силе фармакологической активности и составу. В зависимости от фармакологической активности выделены три группы лекарственных средств: **ядовитые, сильнодействующие и не сильнодействующие** (рис.1.4.1). Такое их разделение имеет значение для предупреждения опасности передозировке в процессе изготовления лекарственных препаратов и их применения.

К **ядовитым** относятся те лекарственные средства, которые включены в список А, установленный Государственной фармакопеей (ГФ). К ним относятся



26 Рис.1.4.1. Классификация лек.средств

средства, назначение, применение и дозирование которых в связи с высокой токсичностью должно производиться с особой осторожностью. В этот список включены и лекарственные средства, которые могут вызывать наркоманию.

**Сильнодействующие** лекарственные средства- средства, входящие в список Б, установленный ГФ. К ним относятся средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых должно проводиться с предосторожностью в связи с возможными осложнениями при их применении.

**Не сильнодействующие**- все прочие лекарственные средства.

Для ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств установлены **дозы** - определенное количество лекарственного средства, вводимого в организм. Дозы в зависимости от силы фармакологического действия делят на **терапевтические** (или **лечебные**), **токсические** и **летальные**. Среди терапевтических доз можно выделить:

*\*разовые дозы* – назначают на один прием. Выделяют минимальную, среднюю и высшую разовые терапевтические дозы, а также ударную, поддерживающую и профилактическую.

*\*суточные дозы*- доза препарата, назначаемая в течение суток (терапевтическая, максимально переносимая, токсическая);

*\*курсовые дозы*- количество лекарственного вещества, назначаемого на курс лечения.

В случае неэффективности средней терапевтической дозы пациенту назначают максимальную терапевтическую дозу.

При необходимости создания высокой концентрации лекарственного средства в организме в течение короткого промежутка времени первая доза значительно превышает количество препарата, вводимого в дальнейшем на один прием. В этом случае используют термин *ударная доза*.

Дозу, способствующую сохранению необходимой концентрации лекарственного вещества в организме, определяют как *поддерживающую дозу*.

*Токсическая доза* - количество вещества, вызывающее признаки отравления, которые выражаются в опасных для организма последствиях.

*Летальная доза*-доза, вызывающая летальный исход больного.

Надписи на штангласах с ядовитыми лекарственными веществами должны быть белого цвета на черном фоне и указывать высшую разовую дозу. Надписи на штангласах с сильнодействующими веществами-красного цвета на черном фоне, с указанием высшей разовой и суточной дозы.

### **1.5. Система классификаций лекарственных форм**

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.

**К л а с с и ф и к а ц и я   в   з а в и с и м о с т и   о т   п у т е й   в в е д е н и я .** 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 поэтому 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.;

- **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 (рис.1.5.1)

**Твердые лекарственные формы:** сборы, брикеты, порошки, таблетки, драже, гранулы, пеллеты, каплеты, капсулы, микрокапсулы, спансулы, суппозитории, «кондитерские» лекарственные формы



Рис.1.5.1. Классификация лек.средств по агрегатному состоянию



(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.

#### *Дисперсологическая классификация лекарственных форм*

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. Классификацию лекарственных форм можно создать на основании следующих признаков:

- наличие или отсутствие связи между частицами дисперсной системы;
- агрегатное состояние дисперсной среды;
- измельченность дисперсной фазы.

В современной классификации дисперсных систем различают систем различают две основные, до известной степени противоположные группы: свободнодисперсные и связнодисперсные системы.

*Системы без дисперсионной среды.* В данном случае частицы твердого вещества не распределены в массе носителя, т.е. дисперсионная среда отсутствует. По дисперсности эти системы подразделяют на грубодисперсные (сборы) и мелкодисперсные (порошки). Получают их путем механического измельчения и перемешивания.

*Системы с жидкой дисперсионной средой.* Эта группа охватывает все жидкие лекарственные формы. По дисперсности фазы и характер связи с дисперсионной средой эти системы подразделяются на растворы, золи (или коллоидные растворы) суспензии, эмульсии, комбинации перечисленных систем. Сущность технологических процессов сводится к растворению, пептизации, суспендированию и эмульгированию. К этой подгруппе относятся микстуры, капли для наружного применения, примочки. Особое место среди этой подгруппы занимают инъекционные лекарственные формы.

*Системы с частичной или упруговязкой дисперсной средой.* В зависимости от дисперсности и агрегатного состояния фазы эти системы (аналогично системам с жидкой дисперсионной средой) подразделяют на: растворы, золи, суспензии, эмульсии, комбинированные системы. Их целесообразнее подразделить на следующие группы: бесформенные системы, имеющие вид сплошной общей массы (мази, пасты), и формованные системы, имеющие определенные правильные внешние очертания, т.е. определенную геометрическую форму (свечи, шарики, палочки).

Связнодисперсные системы состоят из мелких частиц твердых тел, соприкасающихся друг с другом и спаянных в точках соприкосновения за счет молекулярных сил, образуя в дисперсионной среде своеобразные пространственные сети и каркасы. Различают системы без дисперсионной среды – это твердые пористые тела, полученные путем сжатия или склеивания порошков (гранулы, прессованные таблетки), и пропитанные связнодисперсные системы (основы для изготовления мазей, суппозиториев). Это разнообразные твердые или упругие гели, представляющие собой твердый каркас, образованный переплетением тонких нитевидных образований.

В таблице 1.3.1 приведена дисперсологическая классификация лекарственных форм в зависимости от их физико-химической структуры.

#### *Классификация лекарственных форм по категориям*

Все лекарственные препараты можно разделить на две основные категории – *оригинальные* (они же брендовые) и *воспроизведенные* (или дженерики).

Слово «бренд» (brand) в английском языке имеет несколько значений, среди которых есть «клеймо, маркировка». Именно оригинальные лекарственные

препараты отличает уникальное «клеймо»- запатентованное название и товарный знак.

**Бренды**- впервые синтезированные лекарственные препараты, прошедшие полный цикл исследований, защищенные патентом на определенный срок. Полученный патент, срок действия которого определен в 20-25 лет, охраняет бренд на этот период от тиражирования и позволяет наиболее оптимально формировать ценовую политику. Поэтому все оригинальные препараты, особенно в период, когда на них не истек срок патентной защиты, имеют довольно высокие цены, что несопоставимые с покупательной способностью населения. Именно высокая стоимость, делающая оригинальные препараты недоступными для широкого использования социально незащищенными слоями населения, является основным недостатком брендов. Но такие препараты имеют значимое преимущество, а именно высокую эффективность и безопасность, доказанные в ходе исследования с участием десятков тысяч пациентов.

Слово «*дженерик*» (generic) переводится как «калька, родовой или клан», что вполне соответствует происхождению этих препаратов от родоначальника –бренда. **Дженерики** – воспроизведенные лекарственные препараты, взаимозаменяемые с их запатентованными аналогами (оригинальными препаратами) и выведенные на рынок по окончании срока патентной защиты оригинального препарата. Дженерики производят по аналогичной технологии, из того же исходного сырья, что и оригинальные препараты, но выпускают их под торговой маркой, а чаще всего под названием действующего химического вещества. Они должны иметь сопоставимое с оригиналом качество, обладать таким же терапевтическим эффектом, но их стоимость значительно ниже, поскольку при их производстве исключаются затраты, связанные с научными разработками (рис.1.3.2.).



Рис. 1.3.2.Бренды и дженерики

В мировой фармацевтической индустрии существует небольшое количество крупных производителей оригинальных лекарственных препаратов, поскольку процесс создания новых лекарств очень сложный, длительный и дорогостоящий. В сложившейся ситуации оказывается значительно проще тиражировать чужие разработки, эффективность и безопасность которых уже доказана за долгий период действия патентной защиты, следовательно, экономический эффект гарантирован.

Таблица 1.3.1  
Дисперсологическая классификация лекарственных форм

Группа дисперсных систем	Подгруппа дисперсных систем	Типовые системы	Лекарственные формы
Свободные всесторонне-дисперсные системы	Системы без дисперсионной среды	Грубо- и мелкодисперсные системы	Сборы, порошки
Системы с жидкой дисперсионной средой	Растворы, золи, суспензии,	Все жидкие лекарственные формы (включая	

	эмульсии и комбинированные системы	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	

		е 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, низведённой до состояния непрерывной тонкой пленки	Весьма концентрированные суспензии и эмульсии	а) бесформенные спумонды - густые кашки б) формированные спумонды - пилюли, болюсы, гранулы, пастилки, палочки, приготовленные из глиняных и углеводных масс
Связнодисперсные	Системы без	Твердые пористые	Таблетки, драже,



системы	дисперсионной среды	тела, полученные из порошков путем сжатия или частичного склеивания	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.1.3.2), 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 1.3.2

## 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, сообщающиеся с внешней средой)	5-я группа (нанесен на кожу, слизистую оболочку глаза и на поверхность)
1. Порошки, сборы растительные	Порошки дозированные, недозированные	П.лиофилизированные во флаконах	П.микрористаллические	П.Микрористаллические инсуфляторы	Присыпки, пудры
2. Таблетки -таблетки, -драже - гранулы	Т. обычные, покрытые, пролонгированные, брикеты, драже, гранулы	Т. для имплантации	Микрогранулы	Т.подязычные, защечные, вагинальные, для полосканий	Гранулы гидрофильные
3. Капсулы - твердые, мягкие, -микрокапсулы, - липосомы	К. обычные, спансулы, таблетки, взвеси.	Силиконовые микрокапсулы, микросферы, гемосомы	В турбоингаляторах (типа интала)	Подязычные, ректальные, вагинальные	Для включения в мазь
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 эмульсии для введения в полость носа, эмульсии сублингвальные.	Аэрозоли, ампулы, 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	Система трансдермальная, окусерд, пули гентимипиновые	

			терапевтические системы		
--	--	--	-------------------------	--	--

## ПРОМЫШЛЕННОЕ 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.

### 2.1. Общие принципы организации промышленного производства

**Производство** – это все операции по производству конечной продукции, начиная от приобретения сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, получения полупродуктов, до изготовления и упаковки, включая валидацию и обеспечение качества готового продукта, выдачи разрешения на реализацию, а также хранение, собственно реализацию и транспортирование готовой продукции (*ОСТ 64-02-003-2002*).

**Производитель лекарственных средств** – это организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящего закона.

**Производственная площадка** - территориально обособленный комплекс производителя лекарственных средств, предназначенный для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии.

**Серия** - количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем. Основным требованием к серии является ее однородность.

**Пропись** – состав лекарственного средства.

Магистральная пропись (состав, регламентированный справочником, приказом) – применяется для аптечного изготовления.

Стандартная пропись (состав, регламентированный стандартом или нормативным документом) – применяется для промышленного производства. Производство лекарственных препаратов подразделяют на: *мелкосерийное* – в условиях больничных и межбольничных аптек, малых предприятий и *крупносерийное (промышленное)*, осуществляемое фармацевтическими компаниями, заводами, фирмами, фабриками различных форм собственности.

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

Число ограниченной номенклатурой лекарственных препаратов, имеющих длительный срок хранения(рис.2.1).

Одной из особенностей промышленного производства лекарств является его профилизация в рамках отрасли, т.е. создание специализированных предприятий. Такая специализация позволяет предприятию



Рис.2.1. Крупносерийное производство

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.*

– **Основные цеха** 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



Число помещений и изоляторы важной составляющей организации труда 49и решающим условием высокопроизводительной работы цеха. На сегодня известны 3 основных типа расположения машины 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 выгодными 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.





Рис.2.2. Расположение цехов

- **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;

Чистые помещения и изоляция 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

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

Технологический процесс – это все операции, связанные с производством лекарственного средства или фармацевтической субстанции, начинающиеся с приемки исходного сырья, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции. 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).

## **2.2. Общие технологические понятия**

Технологическим процессом называется часть производственного процесса, содержащая целенаправленные действия по изменению или определению предмета труда. Другими словами, технологическим процессом называется совокупность отдельных операций (действий), необходимых для достижения конечной цели. Например, процесс получения таблеток состоит из следующих стадий: подготовки, гранулирования, таблетирования, упаковки и маркировки.

Чистые процессы являются закономерными, характеризующих природу и течение того или иного процесса, индивидуальные процессы фармацевтической технологии могут быть разделены на шесть групп.

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

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

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

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

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

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

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

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

Различают технологические процессы *периодические, непрерывные и смешанные*.

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

*Непрерывный* процесс характерен тем, что в аппарат с одной стороны непрерывно загружают сырье, а с другой все время выгружают готовую продукцию. Весь процесс протекает непрерывно. Примером непрерывного процесса может служить процесс сушки экстрактов в вакуум-вальцовых сушилках. Комбинированный процесс представляет собой такой прерывный процесс, который при определенных условиях переходит в

числа производств и предприятий. Например, в настоящее время при изготовлении таблеток процессы смешивания порошков и высушивания одной порции гранулята протекают перерывами, а прессование таблеток происходит непрерывно.

Таким образом, процесс изготовления таблеток относится к комбинированному процессу. Во всех случаях, где это возможно, нужно применять непрерывный процесс, потому что при этом методе:

1. Легко добиться полной автоматизации производства, что повысит производительность труда и снизит себестоимость готовой продукции.
2. Улучшается качество готовой продукции.
3. Производство располагается более компактно, т.е. все машины и аппараты занимают меньше места. Каждый технологический процесс заканчивается получением готового продукта.

*Готовыми продуктами*, применяемыми в фармации, являются готовые лекарственные средства. Для получения готового продукта необходимо сырье. Под сырьем понимают все исходные материалы, необходимые для получения того или иного продукта. Исходные материалы, входящие полностью или частично в готовый продукт, часто называют ингредиентами (от лат. *ingrediens* - входящий). Сырье, как правило, проходит несколько стадий переработки. В таком случае продукт, получаемый на промежуточной стадии, называется полупродуктом или полуфабрикатом. В некоторых случаях полуфабрикаты могут рассматриваться как готовые продукты. Например, на фармацевтическом предприятии для процесса извлечения проводится измельчение сырья. Для предприятия это полупродукт. Если его отпустить аптеке, то он превращается в готовый продукт. При изготовлении готовой продукции могут получаться отходы и отбросы производства.

*Отходы производства* - это материалы или продукты, которые образуются при производстве основного продукта. Отходы большей частью

можно утилизировать. Например, при получении настойки валерианы отходом производства является истощенный корень валерианы. Он содержит в себе некоторое количество спирта, которое можно регенерировать. Полученный остаток после регенерации спирта называется уже отбросом. Его нельзя больше утилизировать. Каждое предприятие должно стремиться к снижению отходов и отбросов, тогда оно будет более рентабельным. Иногда в процессе производства получают продукты, которые можно использовать как готовые при других процессах производства. Такие продукты называются побочными продуктами. В результате неправильно проведенного технологического процесса получается нестандартная продукция, называемая браком. Следует различать брак исправимый от неисправимой: или окончательного. Исправимый брак - это такой, когда при дополнительных операциях с нестандартным продуктом, его можно довести до стандартных норм. Окончательный брак нельзя исправить. Например, при получении настойки красавки оказалось, что содержание алкалоидов в ней 0,03%, как требует ГФ, а 0,02%. Это нестандартная продукция или брак. Если приготовить еще порцию настойки красавки с содержанием алкалоидов выше 0,03% и смешать две вместе - то получим стандартный готовый продукт, удовлетворяющий требованиям ГФ. Примером неисправимого брака может быть подгоревший в процессе производства экстракт, в котором термолабильные вещества разрушились.

Имеются некоторые технологические понятия:

**Сырье** – лекарственное растительное сырье, субстанции, вспомогательные вещества, расходные материалы, используемые для производства лекарственных средств.





Рис.2.2.1. Субстанция и готовый продукт

**Исходные материалы** (starting material): любое вещество, используемое для производства лекарственных средств, кроме упаковочных материалов.

**Полупродукт** - частично обработанное сырье, получаемый на любой стадии технологического процесса, исключая конечную стадию, и предназначенная для дальнейшей обработки, прежде чем он станет готовой продукцией.

**Отходы** - модифицированные или некондиционные остатки исходного сырья, материалов или полуфабрикатов, которые без соответствующей переработки не могут быть использованы для приготовления готового продукта.

**Отбросы** - отходы производства, которые не подлежат дальнейшей переработке и не представляют потребительской стоимости.

**Готовая продукция (готовый продукт)** (finished product): лекарственное средство, прошедшее все этапы технологического процесса, в т.ч. окончательную упаковку.

**Нерасфасованный готовый продукт; балк-продукт** (bulk product): продукт, прошедший все производственные стадии, за исключением окончательной упаковки.

**Серия лекарственного средства** - количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем

**Серия готового лекарственного средства** - совокупность единиц лекарственного препарата, которая изготовлена из одних и тех же серий исходного сырья, материалов и полуфабрикатов, на одном технологическом оборудовании, в одном технологическом процессе, в одинаковых условиях, или единый цикл стерилизации; при непрерывном производстве - все единицы, произведенные в заданный интервал времени.

#### **Материальные потери :**

1. Механические – при недостаточной механизации процесса перемещения перерабатываемых материалов (пролив жидкости, бой);
2. Физико-химические – в случае проведения процесса без учета физико-химических свойств лекарственных веществ (неполнота экстрагирования веществ, потеря эфирного масла при выпаривании);
3. Химические – в следствие неполноты протекания реакции.

Исправимый брак – считается некондиционной продукцией что требует дополнительных затрат на его переработку и приводит к удорожанию продукции.

Окончательный брак приводит к безвозвратным потерям в производстве.

Переработка (reprocessing): повторная обработка серии или части серии продукции, не соответствующей заданным требованиям, начиная с определенной стадии производства, для получения продукции требуемого качества после проведения одной или нескольких дополнительных операций.

**Материальный баланс**-соотношение между количеством продукции или материалов, которое теоретически может использоваться в производстве и получаться в результате производства, и количеством продукции или

число фактически использованного сырья и фактически полученным в результате производства, с учетом допустимых отклонений.

Материальный баланс вычисляют по уравнению:

$$C_1=C_2+(C_3+C_4)+C_5$$

$C_1$  - количество исходного сырья, материалов, полупродуктов и промежуточной продукции использованных в производстве;

$C_2$  - количество фактически полученной готовой продукции;

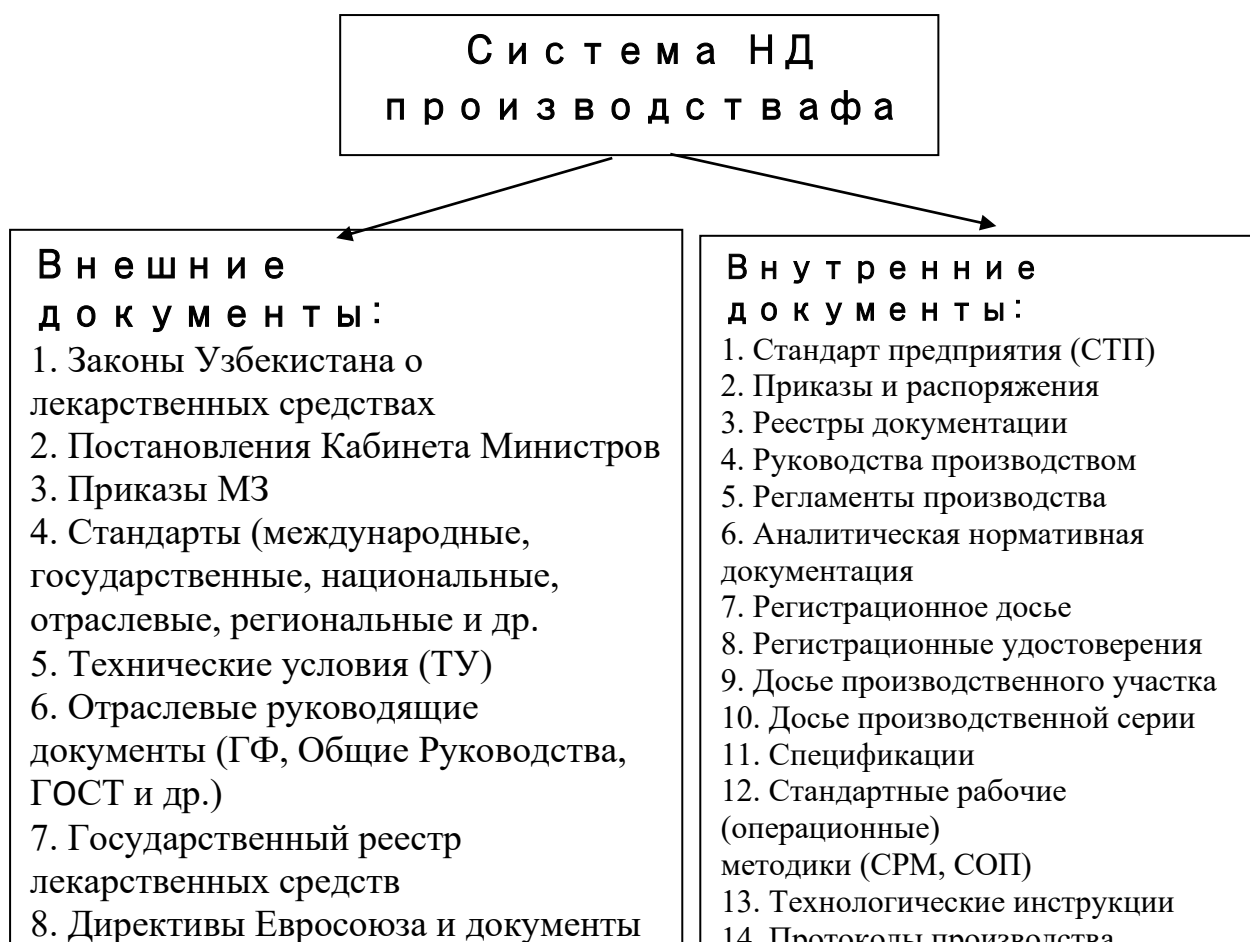
$C_3$  - отходы;

$C_4$  - отбросы;

$C_5$  - потери, т.е. сравнение теоретически возможного и практически полученного выхода продукции.

Материальный баланс может быть составлен: а) на одну стадию или операцию; б) на единицу времени (час, смена, сутки); в) на единицу готового продукта (на 100 или 1000 кг).

### 2.3. Нормативная документация в производстве фармацевтической продукции



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. Вся 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

Чистые производственные технологии различают регистрационную технологическую документацию, являющуюся частью регистрационного досье, и соответствующие документы системы качества. Основным производственным технологическим документом, регламентирующим серийное производство ЛС, является регламент. Различают технологический (ТР) и технический (ТхР) регламенты.

**Технологический регламент производства** - нормативный документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологического процесса в производстве фармацевтической продукции, обеспечивающий получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям ФСП, а также устанавливающий безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей конкретного производства.

Виды технологического регламента: лабораторный регламент (ЛР), опытно-промышленный (ОПР), пусковые (временные) регламенты (ПУР), промышленный регламент (ПР).

**Промышленный регламент** - технологический документ действующего серийного производства, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, средства, условия и порядок проведения технологического процесса и обеспечивающим получение лекарственного средства с показателями качества, отвечающими требованиям нормативной документации.

Содержание промышленного регламента:

1. Характеристика готового продукта
2. Химическая схема производства
3. Технологическая схема производства
4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования
5. Характеристика сырья, вспомогательных материалов и полупродуктов

6. Изложение технологического процесса
7. Материальный баланс
8. Переработка и обезвреживание отходов производства
9. Контроль производства
10. Безопасная эксплуатация производства
11. Охрана окружающей среды
12. Перечень производственных инструкций
13. Техничко-экономические нормативы
14. Информационные материалы

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ТЕСТПРОМ»		
УТВЕРЖДАЮ Генеральный директор ООО «ТЕСТПРОМ» _____ / «__» _____ 2014 г.		
<b>ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ</b> ТР 2141-001-XXXXXXX-2014 НА ПРОИЗВОДСТВО СУЛЬФАТА НАТРИЯ		
Дата введения в действие: 23.06.2014 г.		
РАЗРАБОТАНО: Главный технолог ООО «ТЕСТПРОМ» _____ / «__» _____ 2014 г.		
Саратовская область, г. Саратов 2014 г.		
<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>		
№ раздела	Наименование раздела	№ страницы
1.	Общая характеристика производства	
2.	Характеристика производимой продукции	
3.	Характеристика исходного сырья, материалов, полупродуктов и энергоресурсов	
4.	Описание технологического процесса и схемы	
4.1.	Описание технологического процесса	
4.2.	Описание технологической схемы	
5.	Материальный баланс	
6.	Нормы расхода основных видов сырья, материалов и энергоресурсов	
7.	Нормы образования отходов производства	
8.	Контроль производства и управление технологическим процессом	
9.	Возможные неполадки в работе и способы их ликвидации	
10.	Охрана окружающей среды	
11.	Безопасная эксплуатация производства	
12.	Перечень обязательных инструкций	
13.	Чертеж технологической схемы производства	
14.	Спецификация на основное технологическое оборудование и технические устройства	

Рис. 2.3.1. Образец технологического регламента

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

**Спецификация** - документ, содержащий требования, предъявляемые к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств.

Различают:

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

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

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

**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.

Чистые помеща... **Государственный реестр** лекарственных средств содержит перечень лекарственных препаратов, прошедших государственную регистрацию, перечень фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных препаратов.

**Регистрационное удостоверение** лекарственного препарата документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата.

**Государственная фармакопея (ГФ)** – сборник государственных стандартов качества лекарственных средств (ФС), имеющий законодательный характер (свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей).

**Общая фармакопейная статья (ОФС)** - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

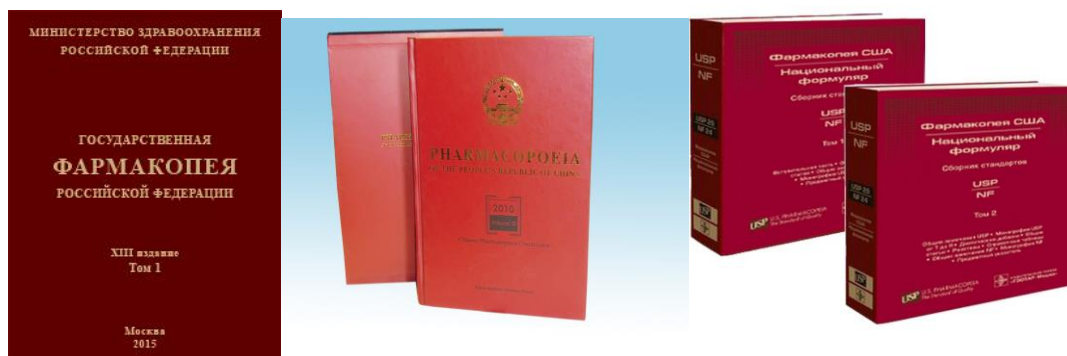






Рис. 2.3.2. Государственные фармакопеи

**Фармакопейная статья (ФС)**- документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства.

**Фармакопейная статья предприятия (ФСП)** - стандарт качества лекарственного средства на лекарственное средство под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

**Отраслевой стандарт (ОСТ)** - нормативный документ устанавливающий дополнительные технические требования и групповые характеристики, необходимые для изготовления и поставки ЛС (научно-технические термины и обозначения, общетехническая документация, технологические нормы, правила приемки, маркировка, упаковка, хранение, транспортирование, общие правила и т.д.).

**Производственная инструкция** - нормативный документ, имеющий статус стандарта предприятия, который регламентирует определенную часть производственного процесса.

### **3.1. Измельчение, просеивание и смешивание**

Дробление и измельчение - процессы последовательного уменьшения размеров кусков и различных материалов путем разрушения их действием внешних сил, преодолевающих внутренние силы сцепления, связывающие между собой частицы твердого вещества. В результате измельчения увеличивается удельная поверхность обрабатываемых материалов, что значительно ускорит растворение, химическое воздействие, выделение биологически активных веществ из измельченного материала.

Переработка материалов в измельченном виде позволяет значительно ускорить экстрагирование и тепловую обработку материалов, провести указанные процессы с незначительными потерями действующих веществ и меньшим расходом тепла.

Условно считают, что при дроблении получают продукты преимущественно крупнее 5 мм, а при измельчении - мельче 5 мм. Для дробления применяют дробилки, а для измельчения - мельницы.

В зависимости от характера внешних сил процессы дробления и измельчения подразделяются:

Чистые помещения и изодробище технологии или измельчение (воздействие обычных механических сил);

\*Самоизмельчение (воздействие измельчаемого материала друг на друга);

\*Электрогидравлическое (воздействие ударных волн при прохождении электрического заряда через жидкость);

\*Взрывное (действие внутренних сил растяжения при быстром снятии с них внешнего давления);

\*Вибрационное (в поле вибрационных сил);

\*Центробежное (в центробежном поле);

\*Струйное (за счет кинетической энергии движущихся навстречу друг другу частиц).

*Измельчение позволяет:*

– увеличить удельную поверхность веществ;

– увеличить их свободную поверхностную энергию;

– значительно повысить скорость химических и диффузионных процессов;

– усилить фармакологическую активность веществ.

В настоящее время для измельчения фармацевтических материалов используют механизмы и машины различных конструкций, начиная от крупных щековых дробилок, измельчающих глыбы материала величиной до 2 м<sup>3</sup>, и кончая коллоидными мельницами, дробящими вещества на частицы величиной до 0,1 мкм.

Чистые помещенные в изолятор характеризуются условным индексом  $i$  степени измельчения вещества - это отношение диаметра материала до измельчения ( $D$ ) к диаметру частиц измельченного материала ( $d$ ).

$$i = D/d$$

Виды дробления в зависимости от степени измельчения:

Большое (крупное) - в 2-6 раз;

Среднее - в 6-10 раз;

Мелкое - в 10-50 раз;

Тонкое - в 50-100 раз;

Сверхтонкое (коллоидное) - в 100-10000 раз.

В зависимости от физико-механических свойств исходных материалов используют следующие способы измельчения (рисунок 3.1)

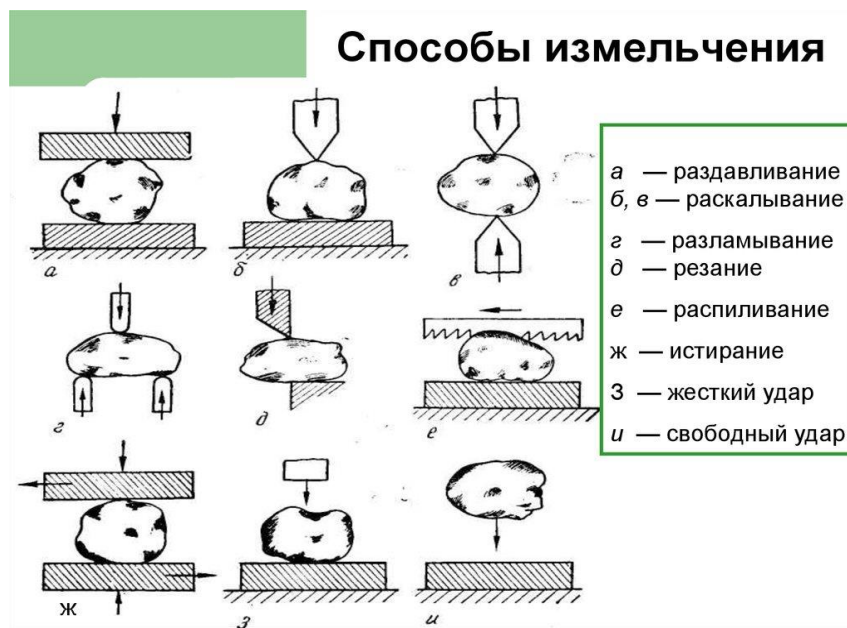


Рисунок 3.1. Способы измельчения.

Измельчения осуществляется по двум основным схемам - в открытом или замкнутом циклах. Если измельчения проводят по первой схеме, то материал проходит через мельницу только один раз. При работе в замкнутом цикле основная часть материала проходит через мельницу

Чистые обломки и изоляторы с размерами частиц больше допустимого  
возвращается на повторное измельчение.

Дробление в замкнутом цикле позволяет значительно повысить  
производительность агрегата и получить более равномерный по размеру  
материала

### В и д ы д р о б и л ь н о - п о м о л ь н ы х м а ш и н :

Щ е к о в ы е ; (рис. 3.2 а)

В а л к о в ы е ; (рис. 3.2 б)

К о н у с н ы е ;

Б е г у н ы ;

Д е з и н т е г р а т о р ы ; (рисунок 3.3)

У д а р н о г о д е й с т в и я м о л о т к о в ы е ;

У д а р н о г о д е й с т в и я р о т о р н ы е ;

Б а р а б а н н а я в р а щ а ю щ а я с я м е л ь н и ц а ;

В и б р а ц и о н н а я м е л ь н и ц а ;

Ш а р о в ы е м е л ь н и ц ы . (рис.3.4)

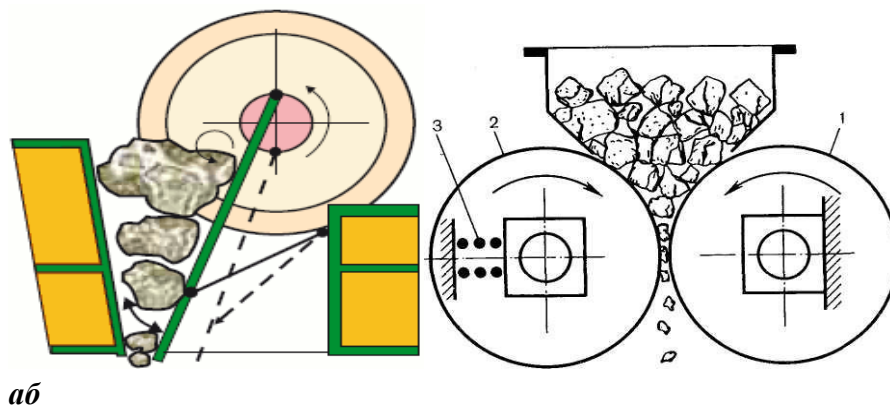


Рисунок 3.2. Дробилки: *а*-щековая ; *б*-валковая

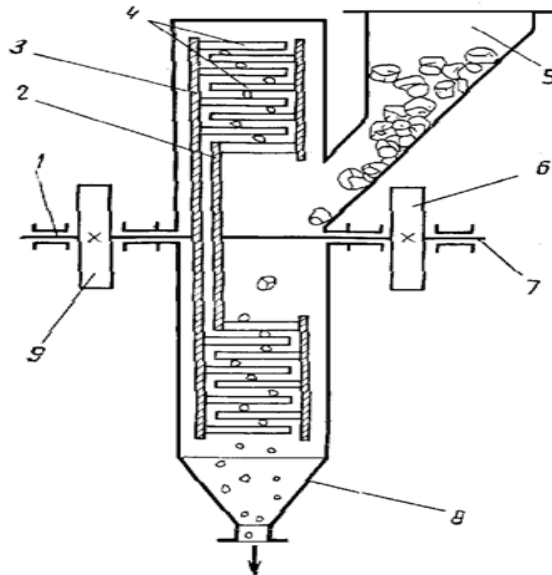


Рисунок 3.3 — Дезинтегратор 1, 7 – валы; 2, 3 – диски; 4 – пальцы (била); 5, 8 – загрузочная и разгрузочная воронки; 6, 9 – шкивы

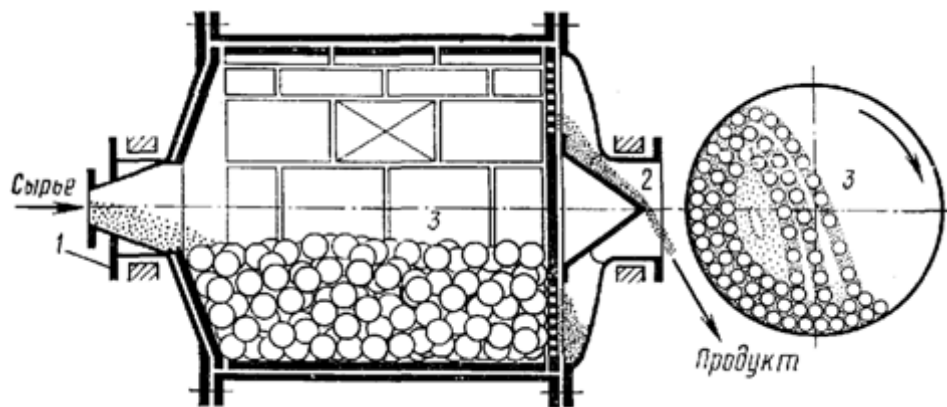


Рисунок 3.4 — Шаровая мельница. 1, 2 – полые цапфы; 3 – шары

*Требование к проведению процесса  
измельчения:*

- Лекарственные ресурсы при измельчении должны хранить неизменными свой состав и свойства;
- Периодически удалять достаточно измельченные частицы из сферы помола;
- Предотвращать пылеобразования (герметические корпуса);
- Соответствующая влажность материала.

### 3.2. 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, корнерезки), 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.).

#### **Измельчение может производиться:**

- а) путем раздавливания - то есть приложения механической силы сверху прогрессивно;
- б) , в) путем раскалывания - механическая сила прикладывается сверху и снизу внезапно;
- г) разламывание - механическая сила действует сверху, между двумя нижними силами;

Чистые помещения и изоляционные технологии. **б) резание** - механическая сила прикладывается сверху рывком. Поверхности острые, режущие.

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

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

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

От размера частиц величина измельчения		
	Начальный диаметр	Последний диаметр
Крупное	1000 мм	250 мм
Среднее	250 мм	20 мм
Мелкое	20 мм	1,5 мм
Тонкое	0,1-0,4 мм	0,005-0,015 мм
Коллоидное	меньше 0,1 мм	меньше 0,001 мм

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

По размерам (дисперсности) образующихся частиц различают пять классов измельчения от крупного до коллоидного (табл. 1). Начальный размер частиц может составлять от 1000 мм до 2 мм, а конечный - соответственно от 250 до 0,001 мм.



Чистый **Степенью измельчения** ( $i$ ) называется отношение диаметра кусков материала до измельчения ( $D$ ) к диаметру частиц полученных после измельчения ( $d$ ):

$$i = \frac{D_{\text{ср.в}}}{d_{\text{ср.в}}},$$

Куски материалов до и после измельчения не имеют симметричной формы, их размеры определяются размером отверстий сит, через которые просеивают твердый сыпучий материал.

Для расчета среднего характерного размера кусков материал разделяют с помощью сит на несколько фракций. В каждой фракции находят средний характерный размер как полусумму характерных размеров максимального  $d_{\text{max}}$  и минимального  $d_{\text{min}}$  кусков (уравнение 3.3.) :

$$d_{\text{ср}} = \frac{d_{\text{max}} + d_{\text{min}}}{2} \quad (3.3)$$

Практически размер максимальных кусков определяется размером отверстий сита, через которое проходит весь материал данной фракции, а размер минимальных кусков – размером отверстий сита, на котором данная фракция остается.

Найденные таким образом средние характерные размеры кусков  $D$  исходного и  $d$  измельченного материалов используются для расчета степени измельчения по формуле (3.2).

В зависимости от размера кусков исходного материала и конечного продукта различают два типа измельчения:

- 1). Дробление;
- 2) Размол (порошкование)

Крупное, среднее и мелкое дробления осуществляется в дробилках сухим способом, а тонкое и коллоидное измельчения – сухим и мокрым способом. При мокром дроблении уменьшается пылеобразование и получают

числа частицы, более однородные по размеру, облегчается также выгрузка материала.

Дробление материалов осуществляется раздавливанием, ударом, истиранием, раскалыванием и распиливанием, резанием, разламыванием. Указанные способы измельчения представлены на рис.3.1.

В фармацевтической практике широко применяется среднее крупное, мелкое, мельчайшее и наимельчайшее измельчение. Измельчению могут подвергаться твердые вещества минерального и органического происхождения. В зависимости от структуры все твердые тела делят на две группы: аморфные и кристаллические. С технологической точки зрения к этим двум категориям следует добавить третью - материалы с клеточной структурой (растительное и животное сырье).

По ГФ XI различают размер частиц порошков лекарственных веществ от 2,0 мм (крупный порошок) до 0,093 мм (наимельчайший порошок) и размер частиц растительного материала от 10,0 мм до 0,16 мм. Материал, подлежащий измельчению, характеризуется комплексом свойств, куда входят: упругость, пластичность и хрупкость; твердость, прочность и др. Эти свойства определяют величину механической работы, затрачиваемой на измельчение.

Упругость — это свойство твердого тела обратимо восстанавливать свою форму после снятия деформирующих сил. Характеризуется пределом упругости, т.е. напряжением в кг/мм<sup>2</sup>, выше которого в теле появляются остаточные деформации, не исчезающие после снятия нагрузки. Предел упругости или модуль упругости  $E$  равен: для А1 - 7200 кг/мм<sup>2</sup>; для железа - 22 0 000 кг/мм<sup>2</sup>, для дерева вдоль волокна - 1000-1500 кг/мм<sup>2</sup>.

Пластичность — состояние твердого тела, в котором оно способно сохранять изменение формы, вызванное воздействием внешних сил, после того, как силы сняты. Мерой пластичности является величина

Число остаточных (или пластических) деформаций перед разрушением, выраженная обычно в процентах.

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

Твердость - это сопротивление местным деформациям поверхностных слоев материала.

Прочность - это сопротивление материала разрушению. Всякий процесс деформации, как упругой, так и пластической, при достаточном повышении напряжения заканчивается разрушением материала. Прочность характеризуется пределом прочности измеряемом в кг/мм<sup>2</sup>. Прочность твердого тела определяется характером сил сцепления частиц и характером расположения этих частиц. Известно, что все твердые тела подразделяются на 2 большие группы: кристаллические и аморфные.

Кристаллические тела характеризуются правильной структурой расположения атомов, ионов или молекул в трех направлениях. Кристаллические тела обладают анизотропией, которая проявляется в том, что механические, оптические, электрические и др. свойства кристаллов в общем случае зависят от направления.

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

Число химических связей в молекуле (ковалентную), ионную, металлическую, Ван-дер-Вальсову. Эти типы связи определяют силы сцепления частиц твердого материала. Наиболее прочны вещества с валентной связью, например, алмаз (200-400 кДж/моль = энергия разрыва), наименее прочны межмолекулярные связи (Ван-дер-Ваальса) - 0,5-50 кДж/моль.

Силы Ван-дер-Ваальса делятся на:

1. электростатические силы, действующие между диполями полярных молекул;

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

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

Таким образом, прочность определяется характером связи частицы структурой. Однако, теоретически определенная прочность всегда отличается от экспериментальной или действительной. Например, теоретическое значение прочности для NaCl - 200 кг/мм<sup>2</sup>, однако, экспериментально определенная прочность NaCl не превосходит 0,5 кг/мм<sup>2</sup>. Такое расхождение теории с опытом связано с присутствием в реальном твердом теле различных дефектов, микротрещин. Достаточно иметь трещину 1 мкм, чтобы прочность тела уменьшилась в 100 раз.

Также трещины могут возникнуть как в процессе образования, так и в процессе его пластической деформации, что особенно важно. Чтобы измельчить какой либо продукт, надо выполнить определенную работу, т.е. затратить энергию.

Для выражения зависимости между затратой энергии и результатами измельчения предложен ряд гипотез и эмпирических соотношений. Двумя основными гипотезами является поверхностная и объемная. Поверхностная гипотеза дробления была предложена Риттингером в 1867 г. Она справедлива для достаточно тонкого измельчения и может быть сформулирована следующим образом: работа, затрачиваемая при измельчении, прямо пропорциональна приросту поверхности измельчаемого материала.

Поверхность материала при измельчении возрастает пропорционально конечному размеру частиц, согласно зависимости равен:

$$A = K \Delta S$$

где  $A$  - работа;  $K$  - коэффициент (работа на создание 1 единицы поверхности);  $\Delta S$  - прирост удельной поверхности. Другими словами, работа измельчения прямо пропорциональна степени измельчения. Теория Риттингера обладает двумя недостатками:

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

2. Она не учитывает затраты энергии на упругие деформации. Выясним, что такое упругие деформации. Каждое тело обладает известной прочностью, зависящей от строения и физико-химических свойств материала.

Под воздействием внешних сил тело начинает испытывать деформацию, то есть, происходит некоторое изменение его размеров и положения в пространстве. Если после снятия внешней силы, тело приобретает прежние размеры и ориентацию, то это называется упругой

числа деформации и изотермичности. Если тело не восстанавливает своих размеров - то это будет пластическая деформация.

Следствием пластической деформации является нарушение прочности тела и разрушение. Вторая объемная гипотеза измельчения была предложена Кирпичевым в 1874 году и Киком в 1885 году. Она применима для грубого измельчения. Согласно этой гипотезе, работа измельчения прямо пропорциональна величине разрушающих напряжений, объему дробимого куска и обратно пропорционально модулю упругости дробимого куска:

$$A = \delta \Delta F + K \Delta V$$

где  $A$  - работа, затрачиваемая на измельчение;  $\delta$  - удельная энергия единицы поверхности тела;  $\Delta F$  - прирост поверхности после измельчения;  $K$  - удельная работа упругой и пластической деформации единицы объема твердого тела;  $\Delta V$  - объем тела, подвергшегося деформации.

Данное уравнение является частным выражением закона сохранения энергии. При крупном измельчении величина  $\Delta F$  невелика. Поэтому работа измельчения пропорциональна в основном объему дробимого куска (теория Кика). При тонком измельчении величина  $V$  невелика.

Таким образом, работа измельчения пропорциональна как вновь образованной поверхности, так и объему измельчаемого материала. Это решение вопроса верно, по-видимому и потому, что разрушение тела происходит не за один прием, а за несколько приемов. Очевидно, что в начальную стадию дробления, т.е. при крупном дроблении, основная работа затрачивается на деформацию тела; новых поверхностей образуется немного и следовательно, второе слагаемое имеет малое численное значение.

Расход энергии при измельчении возрастает с уменьшением размера частиц. В связи с этим во избежание непроизводительных затрат крайне важно, чтобы при организации процесса был заранее известен ожидаемый размер частиц после дробления. «Не дробить ничего лишнего» - таково основное правило дробления.

### 3.3. Р а з д е л е н и е ч а с т и ц п о р о ш к а п о р а з м е р а м

При измельчении любого материала, как правило, образуются частицы различного размера. Разделение материалов по размеру кусков или зерен называется классификацией.

Различают три вида классификации материалов:

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

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

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

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

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

Просеивание осуществляют с помощью сит. Сито - это плоская сетка или лист, снабженный отверстиями, соответствующая величина которых обеспечивает проход частиц требуемой величины. При просеивании вместе с частицами оптимального размера проходят и частицы меньшего размера. Для

Число степеней измельчения материала обычно просеивают, но теперь уже через сита с меньшими отверстиями, пропускающими только мелкие частицы. Иногда измельченный материал просеивают через два сита сразу, причем сита расположены один под другим и имеют различные размеры отверстий.

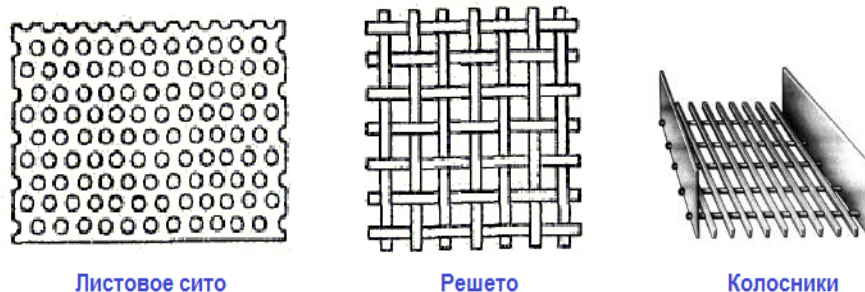


Рисунок 3.3.1. Сита

Эффект достигается тот же. Сита изготавливают из шелковых или капроновых нитей, из стальной проволоки, из листового металлического полотна (рис.3.3.1).

Плетенные выполняются из стальной, медной и или латунной проволоки, а также из шелковых и капроновых нитей, они имеют квадратные или прямоугольные отверстия шириной от 10 до 0,15 мм. Каждое ситовое полотно характеризуется номером и сечением отверстия в свету в миллиметрах.

*Живое сечение*- это отношение площади всех отверстий ситового полотна к общей площади в процентах. Чем больше живое сечение сита, тем выше его производительность, Живое сечение плетенных сит составляет около 70%.

*Штампованные (пробивные) сита*- это решета из стальных листов с штампованными отверстиями. Живое сечение штампованных сит – около 50%.

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



Механизированные сита в зависимости от метода приведения их в движение

разделяют на 3 типа:

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

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 (рис.3.3.2).

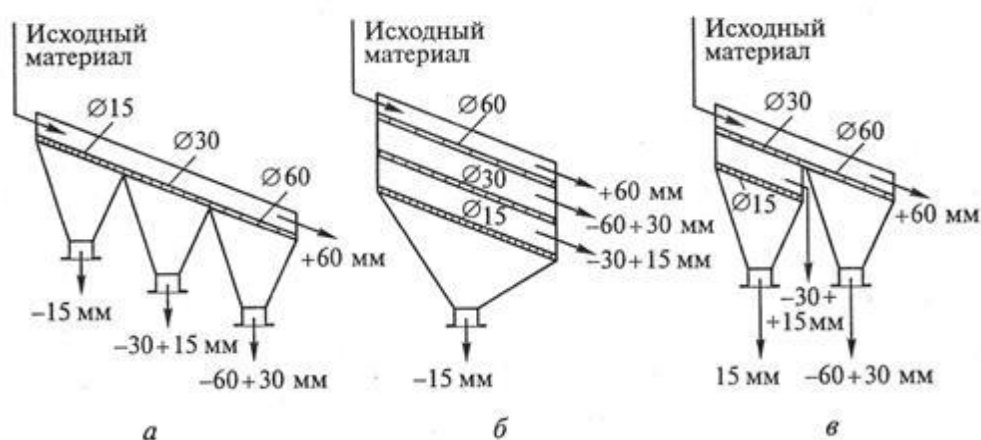


Рис.3.3.2. Способы многократного грохочения

а-от мелкого к крупному; б-от крупного к мелкому; в-комбинированный

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*.

### 3.4. Смешивание отдельных компонентов

Чистые помещенные порошки производят в смесителях. Наиболее простым и легким способом смешивания является такая, при которой 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.

Чистые помещения и изоляторы для чистых порошков. Смешивание порошкообразных продуктов производится в специальных смесителях (рис. 3.4.1, 3.4.2). Смесители классифицируют: по характеру процесса смешивания (конвективного или диффузионного), конструктивному признаку (баранные 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.

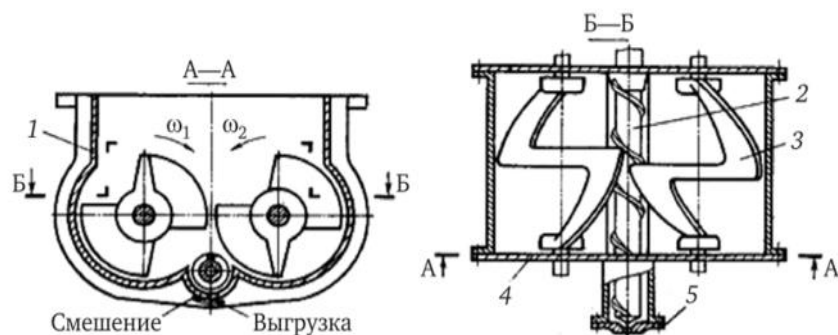
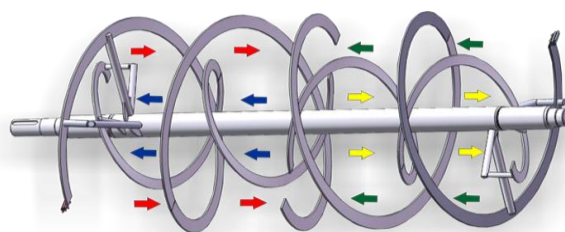


Рис. 3.4.1. Аппараты для смешивания



б

Рис. 3.4.2. Схема лопастного смесителя с транспортирующим шнеком: а-лопастной смеситель, б-Z-образный, в- шнековый.

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

Чистота помещения (влажность, температура, окрашенность, летучесть и т.д.).

Основной принцип смешивания: к большему количеству добавляют меньшее, чтобы избежать потери малых количествах веществ.

## РАЗДЕЛ 4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

### 4.1. Классификация и роль вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм

Лекарственная форма представляет собой систему, состоящую из лекарственного вещества и вспомогательных веществ.

**Вспомогательные вещества** - это дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата.

Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией: ГФ (Государственная фармакопея), ФС (Фармакопейная статья) и другими документами.

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: усиливать действие лекарственных средств или снижать их активность, изменять характер действия под влиянием различных причин, а именно – комплексообразования, молекулярных реакций и др.

Вспомогательные вещества оказывают влияние на резорбцию (высвобождение) лекарственных веществ из лекарственного препарата, усиливая ее или замедляя, т.е. при использовании вспомогательных веществ

Чистые вещества и лифилорные фармакоиды можно регулировать фармакодинамику лекарственного вещества (совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом) и его фармакокинетику (изменение во времени концентрации лекарственных веществ в органах и тканях). Например, мази содержащие антибиотики и изготовленные на вазелине, в силу плохой резорбции малоэффективны. По этому рекомендуют лучше использовать основу включающую 6 частей вазелина и 4 части ланолина.

Правильным подбором вспомогательных веществ можно локализовать действие лекарственных средств. Например, для действия мази на эпидермис кожи используют вазелин, так как он не обладает способностью проникать в более глубокие слои кожи. Вспомогательные вещества могут ускорять или замедлять всасывание лекарственных веществ из лекарственных форм, влияя на фармакокинетику. Например, диметилсульфоксид, добавленный в состав глазных капель, ускоряет проникновение антибиотиков в ткани глазного яблока. Или же использование метилцеллюлозы может позволять удерживать лекарственные вещества в тканях длительное время, что обеспечивает пролонгированное действие, которое необходимо при многих хронических заболеваниях.

Вспомогательные вещества могут целенаправленно влиять на терапевтические свойства лекарственных веществ, а именно контролировать степень и время высвобождения ЛВ из лекарственного препарата, а также избирательно растворяться в любом месте желудочно-кишечного тракта и доставлять активное вещество в определенный отдел ЖКТ.

Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на терапевтическую активность лекарственного вещества, но и на некоторые физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Применение различных стабилизирующих

Чистые помещен (как вспомогательное вещество) обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только медицинское, но и экономическое значение, так как он позволяет увеличить срок сохранности лекарственных препаратов.

Вспомогательные вещества являются необходимыми ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают контакт с органами и тканями организма больного, поэтому к ним предъявляются определенные требования:

- обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменять биодоступность лекарственного средства.
- включенные в состав количества вспомогательных веществ должны быть биологически безвредными и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергического и токсического действия.
- отсутствие химического и физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении.
- соответствие изготавливаемого препарата (т.е. конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации (загрязнение микробами); возможность применения методов стерилизации, так как в некоторых случаях вспомогательные вещества иногда является основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов.

### **Классификация вспомогательных веществ по природе и химической структуре**



Число гидрофильных групп в молекуле оксипропилцеллюлоза не растворима в воде, поэтому последний используется для покрытия таблеток оболочками с целью защиты лекарственных веществ от кислой среды желудочного сока.

**По химической структуре** вспомогательные вещества являются *высокомолекулярными соединениями (ВМС)*, образующими растворы различной вязкости в зависимости от концентрации. С этим свойством связано и основное использование в различных лекарственных формах. Широкое применение ВМС основано также на их поверхностно-активных свойствах. В зависимости от химической структуры различают 3 типа поверхностно-активных веществ (ПАВ), используемых в качестве вспомогательных веществ: катионные, анионные и неионногенные.

К *катионным* ПАВ относятся моночетвертичные аммониевые соединения (этония хлорид, тиония хлорид). Они обладают значительными бактерицидными свойствами.

К *анионным* ПАВ относятся медицинские мыла.

Однако наибольшее применение в последнее время находят неионногенные ПАВ, прежде всего как соединения, обладающей наименьшей токсичностью и не оказывающие раздражающего действия на слизистые оболочки глаза и ткани организма. Эту группу составляют оксиэтильные производные ряда органических соединений, моноэфиры сахарозы, глицериды высокомолекулярных жирных кислот, самым распространенным считается твин-80.

### **Классификация вспомогательных веществ в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетики**

Вспомогательные вещества в зависимости от их влияния на *физико-химические характеристики и фармакокинетику* лекарственных форм делятся на следующие группы: *формообразующие, стабилизирующие, пролонгирующие, солюбилизующие, корригирующие.*



**Формообразующие вещества.** Эта группа вспомогательных веществ используется в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды – этанол, глицерин) в технологии жидких лекарственных форм (вода), в качестве наполнителя для твердых лекарственных форм (молочный сахар, крахмал, тальк), основ для мазей (вазелин, жиры) и суппозиторий (масло какао, желатин). Формообразующие вспомогательные вещества дают возможность изготовить лекарственные формы, исходя из агрегатного состояния создавать необходимую массу или объем, придавать им определенную геометрическую форму.

**Стабилизирующие вещества (стабилизаторы).** Стабильность – свойство лекарственных веществ сохранять физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента выпуска. Стабилизация лекарственных препаратов подразумевает, обеспечить устойчивость дисперсных лекарственных форм таких как растворы, суспензия, эмульсия, устойчивость лекарственных веществ (химических соединений различной природы от гидролиза, окисление, деструкции, полиморфизм и т.д) и устойчивость лекарственных препаратов к микробной контаминации.

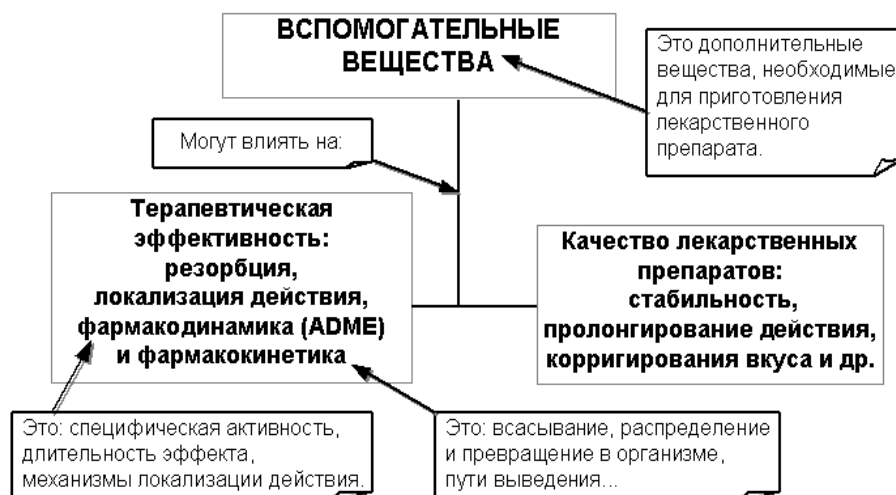


Рис. 4.1. Влияние вспомогательных веществ на свойства лекарственной формы

- *стабилизаторы физико-химических (дисперсных) систем* – в основном имеют большое значение для неоднородных систем;
- *стабилизаторы химических веществ* (например, антиоксиданты) используют в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической так как, в этом этапе может происходить различные химические реакции.
- *противомикробные стабилизаторы (консерванты)* используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия.

**Солюбилизирующие вещества (солюбилизаторы)** применяют с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых лекарственных веществ. Это ПАВ, к примеру твин-80, желчные кислоты. Солюбилизация-процесс самопроизвольного перехода нерастворимого в воде вещества в разведенный раствор ПАВ с образованием термодинамически устойчивой системы. Положительным сторонам при использовании растворов солюбилизированных веществ, с точки зрения эффективности лечения, является быстрая и полная резорбция лекарственного вещества.

**Пролонгирующие вещества (пролонгаторы)** - вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения ЛВ в организме. Установлено, что пролонгирование действия лекарственных веществ зависит от уменьшения скорости высвобождения ЛВ из лекарственной формы, инактивации лекарственных веществ ферментами и скорости выведения ЛВ из организма.

Для пролонгирующих компонентов, помимо других требований, предъявляемых к вспомогательным веществам, также необходимо

поддержания оптимального уровня лекарственного вещества в организме и отсутствие резких колебаний его концентрации. Максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционален введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционален скорости выведения веществ из организма.

Существуют различные технологические методы пролонгирования лекарственных препаратов:

- повышения вязкости дисперсионной среды (заключение ЛВ в гель);
- заключения ЛВ в пленочные оболочки;
- суспендирование растворимых лекарственных веществ и другие.

В качестве пролонгаторов для лекарственных препаратов чаще используют ВМС такие как, микрокристаллическая целлюлоза (МЦ), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), натрий карбоксиметилцеллюлоза 1%, поливинпирролидон (ПВП), коллаген и другие.

**Корректирующие вещества (корригенты)** - группа вспомогательных веществ, которые исправляют такие органолептические свойства как, вкус, запах, цвет различных лекарственных препаратов. В качестве корректирующих веществ используют природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов (сахарный, вишневый, малиновый, абрикосовый, солодковый), экстрактов, эссенций. В качестве подслащивающего вещества добавляют сахарозу, фруктозу, лактозу, сорбит, сахарин. Наиболее перспективным корректирующим веществом является сорбит, так как он еще выступает в роли консерванта. К корригентам относятся различные ВМС, которые обволакивают ЛВ и вкусовые рецепторы языка, например альгинаты, МЦ и пектины, эфирные масла: анисовое, мятное, апельсиновое. Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости ЛВ из скорректированных лекарственных форм.

#### **4.2. Вспомогательные вещества для таблетирования**

Чистые вспомогательные вещества подразделяются на различные функциональные классификации в зависимости от роли, отведенной для них в конечной рецептуре.

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.

**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 определяют технологические свойства массы для таблетирования и физико-механические свойства готовых таблеток.

**Связывающие вещества.** Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления между собой, поэтому 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 увлажнение 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. Чаще всего в производстве таблеток используется ПВП низкомолекулярный медицинский с молекулярной массой  $12600 \pm 2700$ . 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

Чистые полимеры и 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

Чистые препараты не растворяются 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* 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

Чистые помещен и набухаю 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 (перекрестносшитый 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



Чистые полимеры и низкотемпературные технологии

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 м<sup>2</sup>/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

Чистые грузеци и 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

Чистые порошковые соли. Недостатком стеаратов лишено новое смазывающее вещество Компритол 888 АТО (фирмы «Гатепосе», Франция), состоящее из моно-, ди- и триглицеридов бегеновой кислоты. Также по сравнению со стеаратами Компритол 888 АТО не снижает стойкость таблеток к раздавливанию.

*Противопрслипающие 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. корригентов вкуса и запаха. Они предназначены для подавления или маскировки неприятных органолептических свойств препарата.

*Корригенты 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);

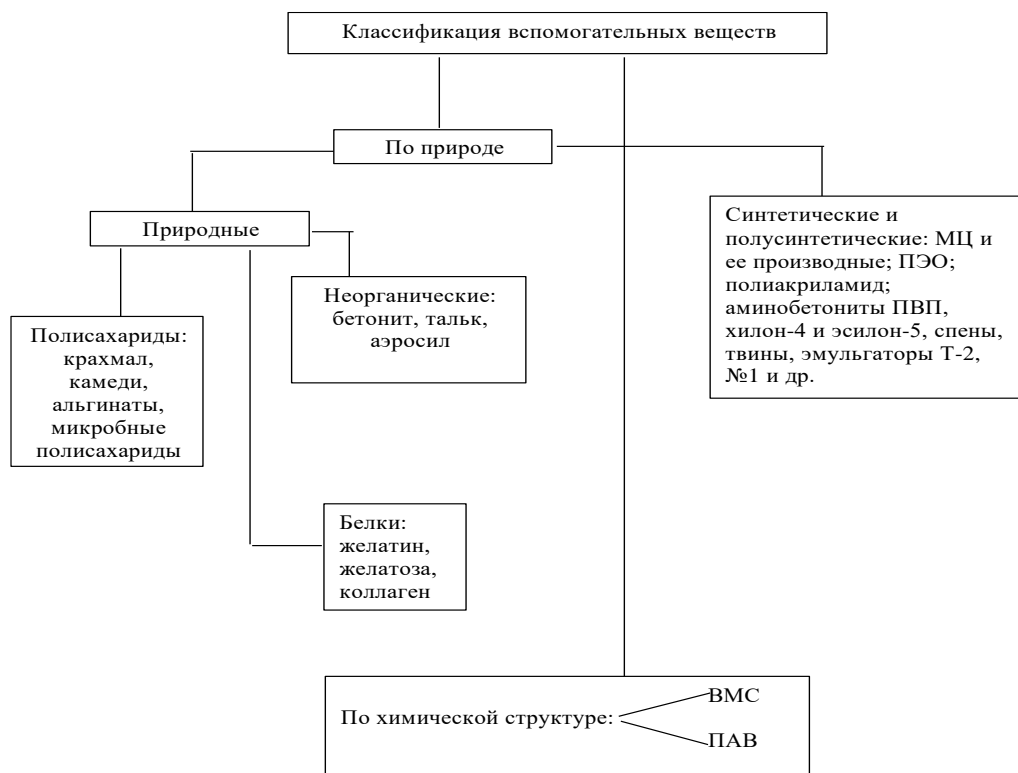
– Синтетические КЗ, не идентичные природным (этилванилин). Синтетические КЗ, обычно имитирующие природные запахи, зачастую представляют собой комплексы из 50-60 соединений.

*Корригенты вкуса (КВ).* Для придания определенного (чаще сладкого) вкуса в фармации используются, в основном, те же КВ что и в пищевой

Чистые промышленные и пищевые технологии. Подсластители 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).

Чистые помеще... Классификация вспомогательных веществ по природе и химической структуре. 101



*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;

Чистые помещают в **красители природного происхождения** (хлорофилл, каротиноиды). Они имеют следующие недостатки: низкая красящая способность, малая стойкость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению рН, 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 жирозахары на основе сахарозы-руберозум, флаворозум, церулезум.

## **РАЗДЕЛ 5. ГРАНУЛИРОВАНИЕ**

### **5.1. Роль и значение грануляции в технологии лекарственных форм**

Таблетки получают двумя методами: метод прямого прессования порошков и предварительное гранулирование таблетуемой массы, а потом прессование.

Если изготовление таблеток проводить без гранулирования,

Чистые помещения и специальные технологии должны обладать

своими свойствами гранулятов, а именно: иметь высокую текучесть, достаточную механическую прочность, образовавшиеся в процессе прессования силы должны обеспечить достаточную прочность таблеток. Таблетки должны сохранять распадаемость. Для придания данных свойств материалу нужно осуществить следующие мероприятия:

1. Изменить структуру материала, если он плохо течет, что может быть достигнуто специальными приемами кристаллизации в процессе получения веществ. Или применять специальное оборудование для машин, которое бы регулировало текучесть порошка.

2. Изменить несколько состав материала, смешивая его с дополнительными компонентами для обеспечения должной сыпучести или прочности.

Можно прессовать таблетки без гранулирования на основании

Чистые вещества и соли хлоридов и бромидов: свойств:

аммония хлорид, -бромид, -йодид;  
калия бромид, -хлорат, -хлорид, -  
дихромат, -перманганат; натрия  
бромид, -хлорид, -цикламат, -  
тиосульфат, -цитрат,  
гексаметилентетрамин, порошок  
рвотного корня, экстракт  
солодкового корня.

Смеси и все другие порошки  
(аморфные и не растворимые в воде)  
гранулируются.

Гранулирование (от лат. granum –  
зерно) представляет собой  
превращение измельченного  
материала в зернышки одинаковой  
величины и одинаковой плотности.  
Производят гранулирование  
(укрупнение) частиц для более  
равномерного автоматического  
заполнения матрицы таблеточной  
машины.

Термин “гранулирование”  
обозначает ряд связанных между  
собой операций, с помощью которых



превращается в частицы (гранулы) определенных размеров, удовлетворяющих по форме и плотности.

Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетуемой массы, что происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их слипании в гранулы 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 возможно при различном рода вибрациях таблеточной машины или ее воронки. Расслоение таблетуемой 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 сыпучую массу. Большую роль играет также прочность гранул: прочные гранулы меньше подвержены истиранию и обладают лучшей сыпучестью.

В фармации гранулят может быть или промежуточным продуктом в производстве таблеток, или готовой лекарственной формой. Гранулят по сравнению с мелкодисперсным

Чистые помещения и технологические ряд преимуществ:

способность гранул поддаваться более точному дозированию, крупинки гранулята равномерно текут через загрузочную воронку, что обеспечивает равномерное заполнение матрицы и дает возможность получать хорошо дозированные таблетки, гранулят сохраняет равномерный состав смеси, не происходит расслаивания на составные части; неравномерная шероховатая поверхность способствует при прессовании взаимному сцеплению частиц, гранулят имеет меньшую поверхность, чем порошок, повышенную плотность и значительно меньшую гигроскопичность, крупинки гранулята поддаются дражированию, гранулят не пылит или пылит незначительно и меньше раздражает дыхательные пути.

Существующие в настоящее время способы грануляции подразделяются на следующие основные типы:

1. Сухая грануляция;

- А) грануляция размолом
  - Б) брикетирование
2. Влажная грануляция или гранулирование продавливанием;
  3. Структурная грануляция.
    - А) грануляция в псевдооживленном слое
    - Б) грануляция распылением

#### *Сухая грануляция*

**Сухая грануляция** – это способ, при котором порошкообразный материал (смесь лекарственных и вспомогательных веществ) подвергается уплотнению с получением гранулята. Сухая грануляция применяется в тех случаях, когда влажная грануляция влияет на стабильность и/или физико-химические характеристики лекарственного вещества, а также когда лекарственное и вспомогательные вещества после проведения процесса влажной грануляции плохо сжимаются.

Если лекарственные вещества подвергаются во время сушки физическим изменениям (плавление, размягчение, изменение цвета) или вступают в химические реакции, их брикетируют, т.е. из порошка прессуют брикеты на специальных брикетировочных прессах с матрицами большого размера (25×25 мм) под высоким давлением. Полученные брикеты измельчают при помощи мельниц, функционируют с применением сит и прессуют на таблеточных машинах таблетки заданной массы и диаметра.

Следует отметить, что при изготовлении таблеток сухая грануляция используется реже, чем влажная грануляция или прямое прессование.

Основные стадии процесса сухой грануляции:

- 1) Смешивание порошков;
- 2) Компактирование;
- 3) Измельчение;
- 4) Просеивание;
- 5) Опудривание;

Некоторые стадии могут отсутствовать.

Грануляция брикетированием можно использовать также, когда ЛВ обладает хорошей прессуемостью и для него не требуется дополнительного связывания частиц связывающими веществами.

Количество прописей, в которых рекомендовано использование добавок сухих связывающих веществ с последующим непосредственным прессованием, значительно увеличилось. Наиболее известным методом сухой грануляции является метод компактирования, при котором происходит компактирование сухого порошка, придание ему формы гранул под некоторым давлением (рис. 5.1.1)

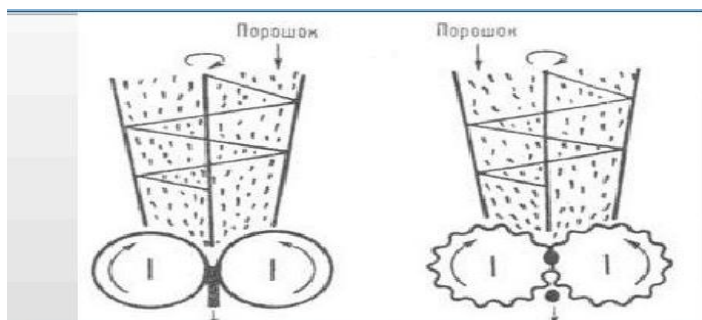
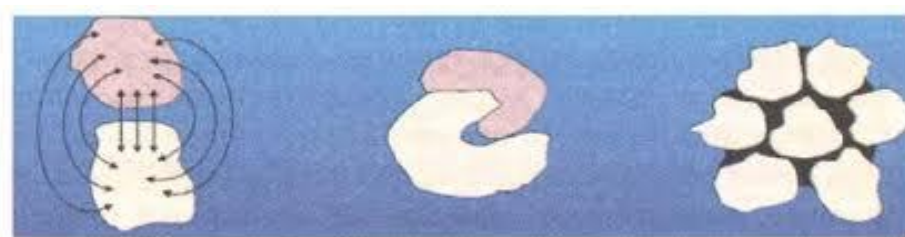


Рисунок 5.1.1. Метод компактирования порошков

В настоящее время, применяя способ сухой грануляции, в состав таблетлируемой массы вводят сухие связывающие вещества (например, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленоксид), обеспечивающие под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных.

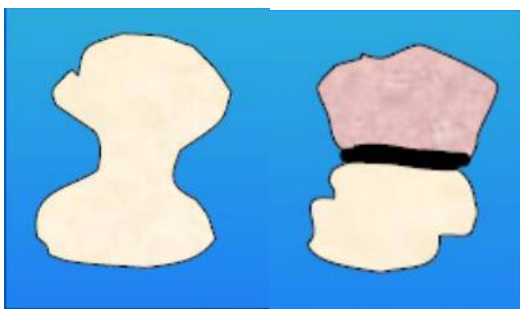
На рис. 5.1.2. приведены схемы механизмов агломерации частиц.

I-этап



- Молекулярные силы    Формирование связей    Капиллярные силы
- Электростатические силы

II-этап Твердые мостики



- Мостики спекания
- Химическая реакция
- Частичное сплавление
- Затвердевание связывающих веществ
- Кристаллизация растворимых веществ
- Кристаллизация нерастворимых веществ

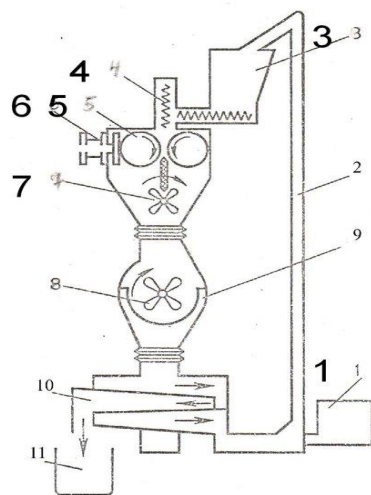
Рис. 5.1.2. Схема механизма агломерации частиц при сухой грануляции

Сцепление частиц друг с другом происходит под влиянием сил различной природы. На первом этапе действуют силы молекулярные, электростатические, магнитные. Затем происходит формирование связей между частицами, после чего начинают действовать капиллярные силы. На втором этапе происходит процесс агломерации за счет образования твердых мостиков в результате спекания частиц, частичного плавления или кристаллизации растворимых веществ.

Далее происходит образование твердых мостиков между частицами за счет химической реакции, процесса затвердевания связывающих веществ или кристаллизации нерастворимых веществ.

Процесс сухой грануляции производится в специальных оборудованьях.

Комбинированная установка совмещает процессы компактирования, измельчения и разделения полученных гранул (рис.5.1.3.)



### Устройство гранулятора для сухого гранулирования

Условные обозначения:

- 1 – питатель со смесью порошков;
- 2 – трубопровод;
- 3 – смеситель;
- 4 – шнек;
- 5 – валковый пресс;
- 6 – регулирующее устройство валкового пресса;
- 7 – измельчитель ударного действия;
- 8 – гранулятор;
- 9 – сетка гранулятора;
- 10 – вибросито;
- 11 – приемник гранул.

Рис 5.1.3. Комбинированная установка

### *Влажная грануляция*

Влажной грануляции подвергают порошки, имеющую плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами. В обоих случаях в массу добавляют связывающие растворы, улучшающие сцепление между частицами. Грануляция или протирание влажной массы, производится с целью уплотнения порошка и получения равномерных зерен-гранул, обладающих хорошей сыпучестью.

Влажная грануляция включает последовательные стадии:

- \*измельчение веществ в тонкий порошок и смешивание сухого лекарственного вещества со вспомогательными веществами;
- \*перемешивание порошков с гранулирующими жидкостями;
- \*грануляция;
- \*сушка влажных гранул;
- \*опудривание сухих гранул.

Измельченные и просеянные лекарственные препараты и их смеси увлажняют водой, спиртом, крахмальным клейстером или каким-либо другим склеивающим веществом.

одновальных или двухвалльных смесителях до получения тестообразной массы (рис.5.6). Действие растворителя заключается в растворении мельчайших частиц вещества. Образуется раствор, которым увлажняется основная масса и заполняется пространство между частицами порошка. Во время процесса высушивания вещество из раствора осаждается на более крупных частицах, образующих ядро гранул, величина которых благодаря осаждению возрастает. Одновременно происходит осаждение в промежутках между частицами и создается контакт между ними, т.е. возникают кристаллические связи. Если гранулируемый материал не обладает свойствами склеивания, пользуются растворами склеивающих веществ (сахара, крахмальный клейстер, желатина, декстрина). Оптимальное количество увлажнителя определяется экспериментально (исходя из физико-химических свойств порошков) и

Число вращений в регуляторе. Если увлажнителя мало, то гранулы после сушки будут рассыпаться, если много- масса будет вязкой, липкой и плохо гранулируемой.

Связывающие вещества необходимы для того, чтобы связать частицы порошка и предотвратить нарушение поверхности готовых таблеток, т.е. повысить прочность таблеток и устойчивость к разрушениям.

Схема механизма влажной грануляции показана на рис.5.1.4. Связывающая (гранулирующая) жидкость попадает на твердые частицы порошка, смачивая его и образуя жидкие «мостики». При обезвоживании смеси активного и вспомогательных веществ с гранулирующей жидкостью связывающие жидкие «мостики» постепенно превращаются в твердые «мостики» и в результате образуются агломераты (конечные гранулы, имеющие структуру «снежного кома»).

Соединение частиц происходит за счет молекулярных, электростатических и капиллярных сил. Образование «мостиков» может происходить за счет химической реакции.

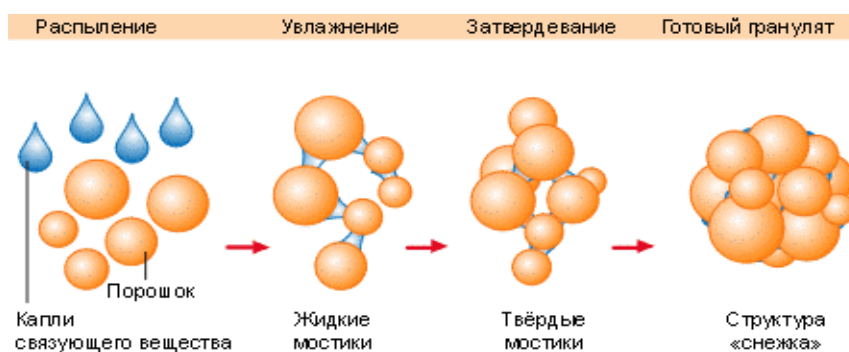


Рисунок 5.1.4. Схема механизма влажной грануляции

Влажная грануляция остается наиболее широко используемым методом изготовления смесей для производства таблеток. Имеется не менее четырех различных вариантов метода:

1. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ с использованием раствора связующего.



2. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ и части связывающего и чистым растворителем.

3. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ и части связывающего с использованием раствора оставшейся части связывающего.

4. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ с использованием части раствора связывающего с последующим добавлением оставшейся части сухого связывающего. Грануляция смеси лекарственного и вспомогательных веществ и части связывающего с использованием раствора оставшейся части связывающего. В готовый гранулированный материал (5.1.5.).

Имеется целый ряд факторов, которые определяют, какой именно из методов следует использовать. Для многих рецептов при использовании метода 1 получают таблетки с более быстрым временем распада и более быстрым высвобождением лекарственного вещества, чем при использовании метода 2. Во многих случаях метод 1 приводит к получению немного более твердых таблеток, чем метод 2. Метод 3 применяется тогда, когда нельзя использовать метод 1 (например, когда таблетлируемая смесь не может впитать необходимое количество жидкости). В случае возникновения трудностей, связанных со временем распада, рекомендуется использовать метод 4.

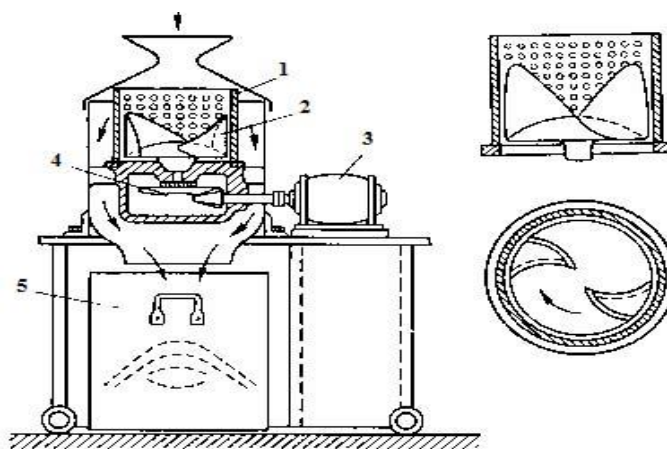


Рис.5.1.5. Гранулятор вертикальный.

Чистые помещения и виллы в северо-западной части; 2 – протирающие лопасти; 3 – 114  
электродвигатель; 4 – коническая передача; 5 – приемник гранул.

**Структурная грануляция.** Имеет характерное воздействие на увлажненный материал, которое приводит к образованию округлых, а при соблюдении определенных условий и достаточно однородных по размеру гранул. В настоящее время существуют три способа грануляции данного типа, используемых в фармацевтическом производстве: грануляция в дражировочном котле; грануляция распылительным высушиванием и структурная грануляция.

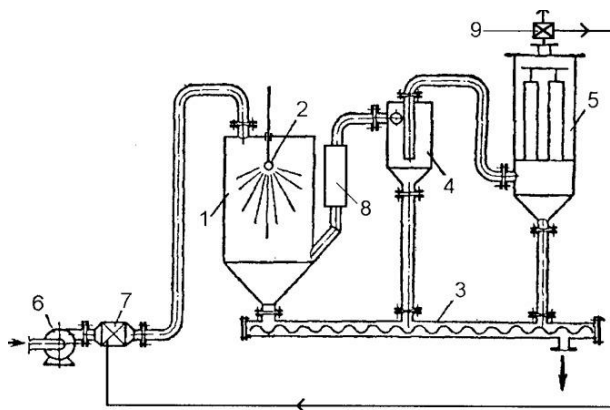
Для **грануляции в дражировочном котле** загружают смесь порошков и при вращении его со скоростью 30 об/мин производят увлажнение подачей раствора связывающего вещества через форсунку. Частицы порошков слипаются между собой, высушиваются теплым воздухом и в результате трения приобретают приблизительно одинаковую форму. В конце процесса к высушиваемому грануляту добавляют скользящие вещества.

**Грануляцию распылительным высушиванием** целесообразно использовать в случаях нежелательного длительного контактирования гранулируемого продукта с воздухом, по возможности, непосредственно из раствора (например, в производстве антибиотиков, ферментов, продуктов из сырья животного и растительного происхождения) (рис.5.1.6).

Готовят раствор или суспензию из вспомогательного вещества и увлажнителя и подают их через форсунки в камеру распылительной сушилки, имеющую температуру 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. Полученные гранулы смешивают с лекарственными веществами и, если необходимо, добавляют вспомогательные вещества, не введенные ранее в состав суспензии. Гранулы имеют хорошую сыпучесть и прессуемость, поэтому таблетки, полученные

Число таблеток гранулята обладает высокой прочностью и прессуются при низких давлениях.

Если в удельных весах гранулята и лекарственного вещества наблюдается значительная разница, то возможно расслоение таблетированной массы. В результате чрезмерного высушивания суспензии также возможно отслоение верхней части таблетки («кэппинг») при прессовании.



**Рис. 5.1.6.** Распылительная сушилка содержит камеру 1, в которую через форсунку 2 подается материал. Сушильный агент из топки 7 вентилятором 6 нагнетается параллельным током с распыляемым материалом. Мелкие твердые частицы высушенного материала (размером до нескольких микрон) осаждаются на дно камеры и отводятся шнеком 3.

**Гранулирование в условиях псевдооживления.** Для гранулирования таблеточных смесей с целью подготовки их к таблетированию в последние годы в отечественной и зарубежной химико-фармацевтической промышленности широкое применение нашел метод псевдооживления. Основной его отличительной особенностью является то, что обрабатываемый материал, а затем и образующийся гранулят непрерывно находятся в движении. Основные процессы – смешивание компонентов, увлажнение смеси раствором склеивающего вещества, грануляция, сушка гранулята и внесение опудривающих веществ – протекают в одном аппарате. Грануляция в псевдооживленном слое осуществляется двумя способами:

- распылением раствора, содержащего вспомогательные и лекарственные вещества в псевдооживленной системе;

Чистые помещулири и валикорные фехологий  
Гранулирование порошкообразных веществ с использованием псевдооживения.

Применяя первый способ, гранулы образуются при нанесении гранулирующего раствора или суспензии на поверхность первоначально введенных в колонну ядер (ядро может быть лекарственное вещество или индифферентное вещество, например, сахар). В целом, этот способ представляет собой распыление гранулирующего раствора в псевдооживленную систему из первоначально введенных в колонну ядер, являющихся искусственными «зародышами» будущих гранул (рис.5.1.7.).

Гранулят, полученный любым из способов, смешивается со скользящими и антиадгезионными веществами в смесителях различной конструкции или в псевдооживленном слое. Заключительной стадией является прессование на роторных таблеточных машинах. Обеспыленные таблетки фасуют в целлофановые ленты, стеклянную тару или блистерные упаковки.

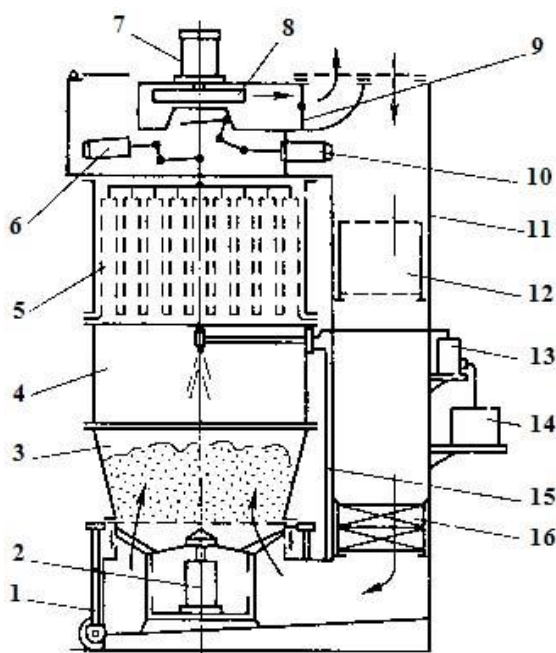


Рис.5.1.7.. Схема аппарата с псевдооживленным слоем для гранулирования таблеточных смесей (СГ-30)

1 – тележка; 2 – пневмоцилиндр подъема продуктового резервуара; 3 – продуктовый резервуар; 4 – обечайка распылителя; 5 – обечайка рукавных фильтров; 6 – встряхивающее устройство; 7 – предохранительный клапан; 8 – вентилятор; 9 – шибер; 10 – механизм управления заслонкой; 11 –

## РАЗДЕЛ 6 ТЕОРИЯ ПРЕССОВАНИЯ ИЛИ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

### 6.1. Процесс прессования таблетки

*Таблетирование (прессование)*- это процесс образования таблеток из гранулированного или порошкообразного материала под действием давления.

Таблетки получают двумя способами:

\**Прессованием* таблеточных порошков или гранул на таблеточных машинах с различной производительностью (это основной способ получения таблеток). Таблетки получаемые этим способом, называются *прессованные*.

\**Формованием* таблетлируемой массы. При этом происходит сдавливание пластичной влажной массы: масса увлажняется 60% этанолом и впоследствии высушивается. Таблетки, получаемые таким способом, называются *формованные* или *тритурационные*.

*Стадии прессования порошкообразных материалов*

Весь процесс прессования можно разделить на три стадии:

- \*уплотнение (подпрессовка);
- \*образование компактного тела;
- \*объемное сжатие образовавшегося компактного тела.

*На первой стадии прессования* под воздействием внешней силы происходит сближение и уплотнение частиц материала за счет их смещения относительно друг друга и заполнения пустот. Усилия, преодолеваемые при этом, незначительны, уплотнение становится заметным уже при малых давлениях. Прилагаемая энергия в основном расходуется на преодоление внутреннего (между частицами) и внешнего (между частицами и станками матрицы) трения.

Чистые помещены в лабораторные условия. На второй стадии прессования с увеличением давления прессования происходит интенсивное уплотнение материала за счет заполнения пустот и различных типов деформации, которые способствуют более компактной упаковке материала. Возникающие деформации могут быть следующих типов:

- \*деформация за счет упругости помогает частицам взаимно вклиниваться, что увеличивает контактную поверхность;

- \*деформация за счет пластических свойств заставляет частицы изменить свою форму и плотнее прилегать друг к другу;

- \*деформация, определяемая хрупкостью материала, характеризующаяся разрушением прессуемого материала, происходит только в тех случаях, когда напряжения, возникающие в прессуемом материале, превышают по величине предел текучести материала. При этом имеет место механическое разрушение частиц материала на более мелкие, сопровождающееся значительным увеличением поверхностной энергии, что создает условия для возникновения контактов между частицами.

На второй стадии прессования из сыпучего материала образуется компактное пористое тело, обладающее достаточной механической прочностью.

*На третьей стадии прессования* 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 прессования нет резких границ, так как процессы, протекающие во второй стадии, имеют место в первой и в третьей стадиях, и можно говорить только о преимущественной роли отдельных процессов в каждой из стадий прессования (рис. 6.1.1).

Исследованиями установлено, что характер уплотнения гранул и частиц порошка при прессовании зависит от их прочности.

Чистые помещения и изоляторные технологии отвечают требованиям, которые предъявляет ГФХІ, их производство должно базироваться на определенных теоретических положениях.

К сожалению, теоретические положения и до настоящего времени разработаны недостаточно. Существует несколько теорий таблетирования, однако каждая из них не охватывает всех факторов, влияющих на прессование.

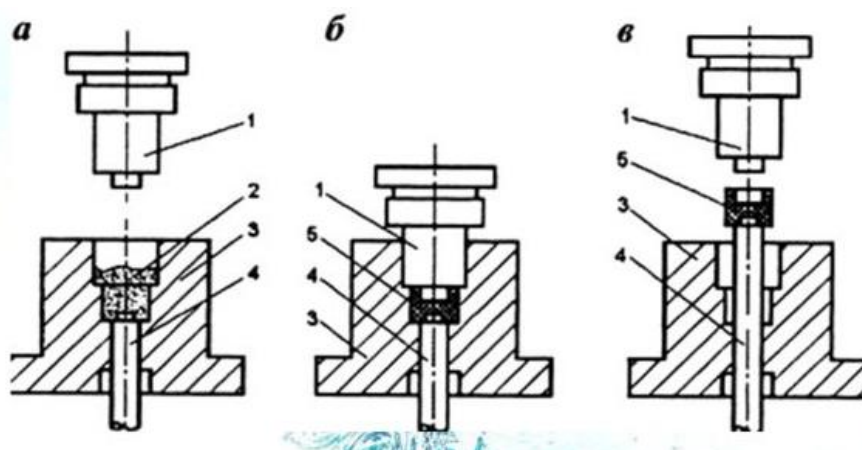


Рис. 6.1.1. Схема прессования таблетки

*Механическая теория*, или, по терминологии автора С.И. Губкина клиновая теория, во главу процесса таблетирования ставит механическое сцепление одной

Чистые помещенные в вибраторные технологические. Чем сложнее поверхность частиц, тем больше вероятность механического сцепления одной частицы с другой. Кроме того, она учитывает (на наш взгляд это наиболее важный момент) электростатические силы сцепления, которые пропорциональны количеству взаимодействующих частиц и обратно пропорциональны квадрату расстояния между ними. Давление, приложенное к порошку, сближает частицы и, следовательно, увеличивает электростатические силы сцепления или когезии, а также контактную поверхность сцепления частиц.

Прессуемый материал превращается в таблетки под давлением в результате двух сил – когезии и адгезии.

Когезия (лат. *cohaesus* – связанный, сцепленный) – сцепление, притяжение молекул, атомов, ионов в физическом



обусловлена межмолекулярным взаимодействием электростатических, индукционных дисперсионных Ван-дер-Ваальсовых сил, возникновением водородных или химических связей.

Адгезия (лат. *adhaesio* – прилипание, сцепление поверхностей разнородных тел) – это связывание частиц одна с другой в таблетку под действием склеивающего, или, как мы называем, гранулирующего вещества.

К адгезии относятся, гальванические покрытия, лакокрасочные покрытия, склеивание, сварка. Примерно 10% веществ, имеющих кубическую кристаллическую структуру, прессуются в таблетки за счет сил когезии. Вещества, имеющие моноклическую структуру (40%), гексагональную (7%), тетрагональную (5%), ромбическую (25%), триклиническую (10%), требуют добавления связывающих веществ.

Чистые помещения и импортные технологии, в том числе

Е. Е. Борзуновым, доказано, что имеется прямая зависимость между сцепляющей способностью частиц, т. е. прочностью таблеток и температурой плавления вещества. Чем выше температура плавления, тем лучше прессуемость. Например, фенолсалицилат имеет температуру плавления  $42^{\circ}\text{C}$  и таблетки фенолсалицилата обладают низкой прочностью.

Механической теории отдается предпочтение в фармацевтической литературе.

**Капиллярная теория.** По этой теории прессуемый материал рассматривается как пронизанная многочисленными порами масса. Поры заполнены водой. В процессе прессования часть капилляров сминается. Освободившаяся из них вода, а также вода, частично выжатая из не разрушенных капилляров, покрывает в виде тончайшей пленки

Возникает мономолекулярный слой толщиной 30 нм. Под действием давления прессования частицы, смоченные водой, имеют возможность скользить одна по отношению к другой до тех пор, пока они не приходят в наиболее тесное соприкосновение; при этом под действием проявляющихся молекулярных сил имеет место сцепление между собой. Эта вода не выдавливается силами сцепления. Следует отметить, как выше было сказано, что наличие влаги только способствует улучшению прессования, но не является главенствующим фактором, т.к. известны гидрофобные вещества, содержащие очень мало влаги и дающие прочные таблетки.

**Сплавление** под давлением. Эта гипотеза основана на том, что

Чистые порошки в результате нагрева порошковой массы, наиболее легко плавящиеся компоненты размягчаются, становятся пластическими и при охлаждении сохраняют свою форму вместе с другими компонентами. Существуют и другие теории, однако все они не являются полностью исчерпывающими. Видимо, главное в процессе таблетирования – это появление межмолекулярных сил сцепления. Остальные факторы могут только препятствовать процессу таблетирования. Вследствие того, что межмолекулярные силы действуют только в точках соприкосновения, таблетки не представляют собой монолитного продукта, а представляют категорию связно – дисперсных систем. Как было уже сказано, одним из важных требований, которые предъявляются к таблеткам, является точность дозирования.

дозирование осуществляется постоянным объемом матричного гнезда. Значит, в процессе работы нижний пуансон должен опускаться всегда на один и тот же уровень. Необходимый уровень опускания регулируется вручную при настройке на производство тех или других таблеток. Точность дозирования зависит от быстроты и безотказности заполнения матрицы. Как известно, воронка находится над матричным гнездом незначительное количество времени. Материал должен обладать достаточно высокой сыпучестью. В свою очередь, сыпучесть зависит от сил трения между частичками таблетированного материала. Если силы трения велики, материал высыпается плохо и неравномерно. Для уменьшения силы трения частичек прибавляют так называемые скользящие вещества.

Чистые помещенные в изоляторные тельяложи и м скольжении ем

обладают тонко измельченные порошки, они прилипают к поверхности воронки и не высыпаются. Для увеличения скольжения необходимо искусственно увеличивать размер частиц мелких порошков зернением или гранулированием (лат. granum – зерно).

Точность дозирования зависит также от конфигурации частичек их размеров, объема. Если объем и конфигурация частичек будут одинаковы, то матрица будет заполняться одним и тем же количеством таблетлируемого материала. Представим себе, что мы таблетлируем смесь двух порошков различных веществ, имеющих совершенно одинаковые круглые частицы. Как правило, два различных вещества имеют различную плотность. Соответственно, частички одинакового размера будут иметь неодинаковую массу. В процессе

Чистые помещения и роль в них технологии при встряхивании воронки, таблетиремая масса начнет расслаиваться, в первых порциях таблеток будет преобладать вещество с большей плотностью, а в последних – с меньшей. Значит, два вещества и более с различной плотностью с одним и тем же размером частиц таблетировать непосредственно не целесообразно, так как таблетки не будут выдерживать требования на точность дозирования. А ведь выпускаются таблетки с несколькими ингредиентами. В таких случаях прибегают тоже к грануляции. Два и более вещества измельчают в мелкий порошок, смешивают, а затем подвергают грануляции, то есть, укрупнению, превращают порошок в гранулы одинакового состава.

Механическая прочность таблеток, как второе важное требование, зависит от физико-химических свойств материала,

материала, от давления прессования и методов прикладывания этого давления. Физико-химические свойства влияют следующим образом: вещества, обладающие низкой упругостью, то есть, вещества пластические, таблетироваться легче, и наоборот, вещества упругие, непластические таблетироваться труднее.

Прочность таблеток зависит от влажности гранулята или таблетированного материала. Остаточная влажность должна иметь строго определенную величину. Причем, для различных веществ разную. Уменьшение или увеличение влажности влечет за собой уменьшение прочности таблеток. Влажность гранулята колеблется от 0,85 до 10 %. В большинстве случаев оптимальная влажность гранулята составляет 2 %.



Чистые помещения и изоляционные технологии

На прочность таблеток оказывает влияние гранулометрический состав порошка (рис. 3.18). При одном и том же прессуемом усилии, мелкие частицы (0,25–2 мм) образуют более прочные таблетки, нежели крупные (3–4 мм).

Повышение давления увеличивает прочность таблеток только до известного предела. После этого предела с повышением давления прессования прочность таблеток падает. Это давление называется критическим. При очень высоких давлениях таблетка разрушается потому, что начинают разрушаться зерна гранулята, кристаллическая решетка веществ. Следует отметить, что прессование подогретого порошка до температуры 50–60 °С дает возможность снизить прессуемое давление примерно в два раза, не нарушая прочности таблетки. В зависимости от типа машины, давление, которое оказывает пуансон, может быть различным:

Число таблеток в изоляторные технологии давлении ударом  
(салазочные машины); ступеньчатое  
(башмачные) и прогрессивное  
(ротационные машины). Наиболее  
рационально применение  
прогрессивного давления, при одной и  
той же силе увеличивается прочность  
таблетки (

Кроме перечисленных условий на  
прочность таблетки  
оказывает влияние количество  
вспомогательных веществ.  
Неумеренное их количество  
отрицательно сказывается на  
качестве гранулята. Для того, чтобы  
таблетка была более прочна и не  
крошилась при транспортировке,  
желательно, чтобы применялись  
пуансоны с вогнутой поверхностью.  
Края спрессовываются сильнее и  
меньше подвергаются крошению.

Распадаемость и растворимость  
таблеток зависят от  
следующих факторов: пористости  
таблетки, от физико-химических

Чистые помещения Визольторные технологии ОАМ ОГО Таблетирование 130

материала, проницаемости материала. По своей структуре таблетка – это пористое тело. Естественно, что при погружении таблетки в жидкость последняя проникает в поры и пронизывает таблетку. Жидкость оказывает расклинивающее действие и разрушает таблетку. Таким образом, распадаемость пропорциональна пористости таблетки.

Кроме пористости таблеток, большую роль для распадаемости играет добавка связывающих и разрыхляющих веществ. Например, крахмал как связывающее и разрыхляющее вещество под воздействием жидкости служит капиллярообразующим веществом и разрывает таблетку. Плохо распадаются таблетки, изготовленные из гидрофобных материалов. Жидкость, вода не проникает в поры. Для улучшения

Чистые помещения и оборудование технологии К таблетированной массе прибавляют поверхностно-активные вещества (ПАВ). Работами Е. Е. Борзунова, С. А. Носовицкой и др. показано, что твин-80, введенный в гидрофобные порошки в количестве до 0,2% к массе лекарственного вещества, улучшают смачиваемость и водопроницаемость таблеток.

## **РАЗДЕЛ 7. ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТОК ОБОЛОЧКОЙ**

### **7.1. Цель покрытия таблеток оболочкой**

После проведения процесса таблетирования готовая таблетка чаще всего нуждается в покрытии. В современной фармацевтической индустрии возрастает значение покрытия таблеток. Необходимость высококачественного покрытия является главным фактором, ужесточающим требования к высокопроизводительной надежной технологии покрытия. Покрытие 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

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;

Чистые помещения и ультрафиолетовые лампы в них обеспечивают товарного вида таблеток и удобства их применения.

## 7.2. Вспомогательные вещества для покрытия таблеток оболочкой

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, МКЦ, ПВП, КМЦ, твины, 1,2-пропиленгликоль, диэтилфталат, триацетилглицерин (триацетин) и др.);

**гидрофобизаторы**, придающие покрытиям свойства влагостойкости (аэросил, шеллак, полиакриловые смолы, зеин);

улучшения внешнего вида или для обозначения терапевтической группы веществ (тропеолин 00, тартразин, кислотный красный 2С, индигокармин и др.);

корригенты, придающие покрытие приятный вкус (сахар, лимонная кислота, какао, ванилини др.).

Таблеточные покрытия в зависимости от их состава и способа нанесения разделяют на следующие группы:

1. Дражированные покрытия (нанесение сахарной оболочки).
2. Пленочные покрытия.
3. Прессованные покрытия

## 7.2. Метод дражирования

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. Сахарное дражирование является эффективным способом нанесения больших слоев покрытий, в первую очередь для маскировки вкуса. Данный вид дражирования применяется для чувствительных к температуре и ломких

Чистые вещества и смеси в твердых лекарственных формах. Схема технологии сахарного дражирования показана на рис. 7.2.1.

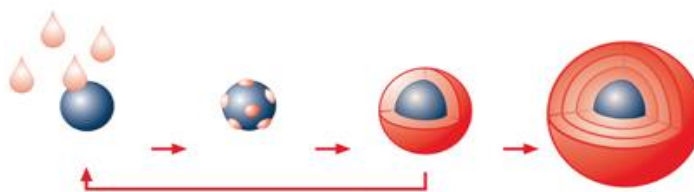


рис. 7.2.1. Схема технологии сахарного дражирования

Первой стадией данной технологии является распыление раствора для дражирования на частицу (таблетку, пеллету). Подаваемый в аппарат воздух испаряет жидкость и высушивает слой сахара. При прерывистой подаче раствора частицы остаются в процессе до тех пор, пока не будет достигнута желаемая толщина слоя. Покрытие частиц осуществляется равномерно по поверхности, при этом масса слоя колеблется в пределах от 0,5 до 2 мм.

В настоящее время дражируется большое количество таблеток, в том числе:

- \*таблетки некоторых гормональных препаратов;
- \*некоторые желчегонные средства;
- \*синтетические препараты (глутаминовая кислота, акрихин, дипрозин и др.)
- \*ряд экстрактов (крушины, кровохлебки, красавки и др.)

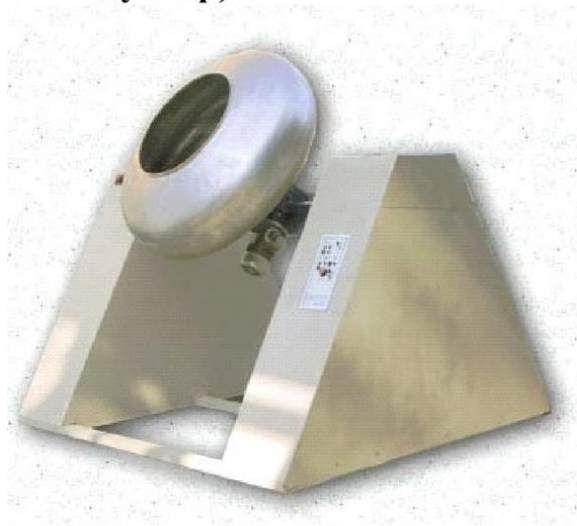
Создание дражированных оболочек осуществляется в дражировочных котлах или обдукторах, которые могут иметь шарообразную, эллипсоидную, грушевидную или цилиндрическую форму с двумя усеченными конусами по бокам (рис. 7.2.2.). Наиболее распространенной была эллипсоидная форма, преимущества которой по сравнению с шарообразной заключаются в возможности большей загрузки таблетками и создании большого давления на них. Кроме того, в котлах такого типа создаются оптимальные вращательные



Чистые и блестящие дражированные таблетки, ускоряющие и улучшающие условия нанесения оболочки.

Дражировочный котел вращается в направлении по часовой стрелке вокруг оси, расположенный под наклоном (вертикальное и горизонтальное перемешивание), что позволяет достигнуть хорошего смешивания.

**Дражировочная машина (котел, обдуктор)**



Промышленное производство драже осуществляется в дражировочных котлах

Дражировочная машина состоит:

- станины (1)
- наклонный вал (2)
- котла (3)

Внутри станины на шарнирах укреплена плита, на которой смонтирован электродвигатель.

Рисунок 7.2.2. Дражировочный котел

Форма котла, степень его загрузки, скорость вращения, наклон котла к горизонтالي, а также площадь поверхности дражированных таблеток значительно влияют на качество покрытия. Оптимальная скорость вращения котла эллипсоидной формы - 20...40 об/мин, угол наклона котла к горизонтали - 30...45°, оптимальная загрузка - 25...30% от объема котла.

Чистые помещения и изолированные технологические таблетки наши  
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

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 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.7.2.3).

Подвод и отвод воздуха в установках фирм «Манести», «Боле» и «Глатт» осуществляется через



Чистые помещения и компьютерные технологии цилиндрической части котла и систему трубопроводов.

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

Чистые помещения, и изоляторные технологические  
Таблетки, подлежащие вращательный  
момент, сила которого зависит от  
массы таблетки и скорости вращения  
котла);

- расклинивающий эффект жидкостей, применяемых  
при дражировании.

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

Чистые помещеня оикольторые методом сахарно-мучно 140  
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  
равной однородной поверхности. В  
процессе хранения таблеток в  
результате окислительных процессов  
и энзиматического 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

механизировать процесс (таблица 7.2.1).

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

Таблица. 7.2.1. Состав суспензии предложенный проф. Пашневым

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.

Чистые помещения и оборудование с сушкой покрываемых  
таблеток вода, находящаяся в  
отдельных ячейках сетки, удаляется.  
Оставшийся в ячейках сетки сахар,  
кристаллизуясь, не имеет  
возможности соединяться в  
агломераты. При этом образуются  
мелкодисперсные кристаллы,  
обладающие меньшей хрупкостью и  
большей пластичностью.

Аэросил, применяемый в суспензии,  
является ее стабилизатором.  
Механизм стабилизации заключается  
в том, что на поверхности частичек  
аэросила имеются силановые 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



Чистые помещен и и вторные в технологии об олочке 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°С) в течение 3-4 мин.

Чистые помещают в котел и проделывают 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 гляцевания, т. е. придания таблеткам блеска, хорошего товарного вида. Ее можно осуществлять двумя способами.

Применяя первый способ, готовят гляцевочную мастику следующего состава: воска пчелиного - 45%, масла вазелинового - 45 %, талька - 10 %. Гляцевочную 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.

### 7.3. Пленочные покрытия

Чистые помещенные в оболочку таблетки. Пленочным покрытием называется тонкая (порядка 0,05-0,2 мкм) оболочка, образующая на поверхности микросферы (пеллеты) таблетки или гранулы после высыхания нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества. Толщина слоя пленочного покрытия составляет примерно от 5 до 50 мкм.

Капли покрывающей жидкости напыляются на исходные частицы. Подаваемый технологический воздух испаряет жидкость и высушивает пленочный слой на поверхности частиц. Малый размер капель и низкая вязкость обеспечивают равномерное распределение пленки на поверхности частицы.

Важным моментом при нанесении покрытия является очень равномерное нанесение материала покрытия. Покрытия должны быть плотными, без механических повреждений и трещин. Пленочное покрытие является эффективным способом нанесения защитных пленок для влияния на свойства частиц.

Изначально технология пленочных покрытий основывалась на использовании полимеров, растворимых в органических растворителях, которые имеют недостатки, как опасность воспламенения, токсичность, проблемы связанные с загрязнением окружающей среды, стоимость. Однако с момента появления пленочных покрытий произошли значительные изменения в технологии процесса нанесения покрытия и оборудовании, позволяющие применять новые покрытия.

Пленочные покрытия в зависимости от растворимости разделяют на следующие группы:

- А) водорастворимые покрытия;
- Б) покрытия, растворимые в желудочном соке;
- В) кишечнорастворимые покрытия;
- Г) нерастворимые покрытия.

**желудке.** Водорастворимые покрытия улучшают внешний вид таблеток, корректируют их вкус и запах, защищают от механических повреждений. Покрытия, растворимые в желудке, предохраняют таблетки от воздействия влаги воздуха; они разрушаются в организме в течение 10-30 мин.

Для получения водорастворимых покрытий полиэтиленоксид, поливинилпирролидон наносят на таблетки в виде 20-30% растворов в 50-90% этиловом или изопропиловом спирте, метилцеллюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы – в виде 4-7% водных растворов.

Покрытия, растворимые в желудочном соке, представляют бензиламино- и диэтиламинобензилцеллюлозой, п-аминобензоатом, сахарозой, глюкозой, фруктозой, маннитом, винилпиридином, зеином и желатином.

**Кишечнорастворимые покрытия.** Кишечнорастворимые покрытия защищают лекарственное вещество, содержащее в таблетке от действия кислой реакции желудочного сока, предохраняет слизистую желудка от раздражающего действия некоторых лекарств, локализуют лекарственное вещество в кишечнике, пролонгируя в определенной степени его действие. 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 солубилизирующих 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 нерастворимых солей. Применяются природные вещества: шеллак,

Численность веществ, используемых в оболочках, зависит от типа покрытия. Чаще всего используются воск, казеин, кератин, парафин, церезин, спермацет, цетиловый спирт, а также синтетические продукты, стеариновую кислоту в сочетании с жирами и желчными кислотами, бутилстеарат, фталаты декстрина, моносукцинаты ацетилцеллюлозы, метилфталилцеллюлозы.

Чаще всего для получения кишечнорастворимых покрытий используют ацетилфталилцеллюлозу, как вещество, наиболее устойчивое к воздействию желудочного сока. Перечисленные пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в этиловом, изопропиловом спирте, ацетоне или в смесях указанных растворителей. Для получения окрашенных оболочек в растворы добавляют пигменты и красители.

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.

**Нерастворимые покрытия.** 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 этилцеллюлозу, монолаурат полиэтилен сорбита, поверхностно-активные вещества и др. Механизм высвобождения лекарственного вещества из таблеток, покрытых 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.

***Требования к пленкообразующим веществам:***

Хорошая растворимость в широко доступных органических растворителях.

Хорошие пленкообразующие свойства.

Химическая индифферентность.

Устойчивость при длительном хранении (сохранении прочности, эластичности и растворимости).

Доступность.

Пленочное покрытие незначительно увеличивает вес таблеток. Благодаря применению летучих органических растворителей исключается длительная стадия сушки оболочек. Продолжительность процесса нанесения пленочного покрытия составляет 2-4 часа.

#### **7.4. Таблетки модифицированного высвобождения**

Термин “продолгованная лекарственная форма” (лат. *prolongare* - удлинять) (дюрантная лекарственная форма) применяется для характеристики лекарственных препаратов, которые в терапевтической дозе обеспечивают длительный период лечебного действия с постепенным высвобождением ЛВ. Эффективно действующая концентрация ЛВ в организме больного создается однократным (одноразовым) приемом и поддерживается на терапевтическом уровне без резких колебаний в течение нескольких часов, суток, дней и даже месяцев.

Проблема пролонгирования впервые была поставлена в 30-50-е годы XX столетия при создании инъекционных форм инсулина и антибиотика пенициллина. ЛФ пролонгированного действия должны удовлетворять ряду **требований:**

- концентрация биологически активного вещества по мере высвобождения из ЛФ не должна подвергаться значительным

Чистые помещаем в организм в течение определенного периода времени;

- вспомогательные вещества, вводимые в ЛФ, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться и быть безопасными;
- методы пролонгирования должны быть дешевыми и простыми в исполнении и не оказывать отрицательного воздействия на организм.

Известно, что фармакологический эффект однократно принятого низкомолекулярного ЛВ проявляется, как правило, в течение 3-6 ч. Для продления действия и поддержания постоянной концентрации в крови необходимо принимать его многократно или увеличивать дозу. Длительность пребывания ЛВ в организме определяется периодом его биологического полураспада, т.е. временем, в течение которого доза уменьшается на 50%. Так, например, период биологического полураспада этанола составляет 1 ч 35 мин, стрептомицина 1 ч 12 мин, феноксиметилпенициллина - 2 ч 40 мин. Для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови интервалы между приемами лекарственного

Чистые помещенные в изоляторные условия биологического действия подбирают с учетом периода биологического полураспада так, чтобы вновь принятая доза начала действовать на фоне предыдущей.

Многоразовый прием лекарственного препарата и периодические колебания концентрации биологически активного вещества в крови приводят к ряду нежелательных последствий: повышению содержания его в крови до токсического в начальный период введения, возникновению устойчивой микрофлоры, аллергических реакций и др. Кроме того, многократный прием лекарственного препарата представляет определенные трудности для больного и медицинского персонала. Все это стало причиной интенсивных исследований в области создания лекарственных средств пролонгированного действия (депо-препаратов). При создании пролонгированных ЛФ,



Число препаратов, влияющих на выделение ЛВ в организм, исследования могут протекать по трем направлениям:

- пролонгирование за счет уменьшения или замедления *скорости выделения* ЛВ из организма;

- замедление *скорости биотрансформации* ЛВ;

- уменьшение *скорости всасывания* препарата при приеме.

### Способы пролонгирования

В настоящее время различают три основные группы способов пролонгирования:

1. Физиологические;
2. Химические;
3. Технологические.

**Физиологические способы пролонгирования** основаны на использовании веществ, замедляющих всасывание, инактивацию и выведение биологически активного соединения или сенсibiliзирующих биологические структуры организма. Для замедления биотрансформации добавляют эфиры карбаминовой кислоты и фенольные четвертичные аммониевые основания или органические фосфаты, задерживающие выделение холинэстеразы. Нарушение равновесия ацетилхолин-холина уменьшает образование ацетильных групп, что замедляет метаболизм, основанный на реакциях ацетилирования. Для предотвращения быстрого выведения из организма пенициллина, кислоты



Число модифицированных препаратов на ионообменных смолах пролонгированного действия.

**Технологические способы пролонгирования действия лекарственных веществ** предполагают замедление их транспорта к месту специфического действия путем разработки лекарственной формы, обеспечивающей постепенное высвобождение. При реализации данного способа пролонгирования воздействуют на уменьшение скорости растворения терапевтически активного компонента и уменьшение скорости диффузии путем подбора вспомогательных веществ и их соотношением в лекарственной форме, использованием защитных покрытий (оболочек) и т.д. При рассмотрении технологических способов пролонгирования необходимо учитывать путь введения ЛФ. Отдельно следует рассматривать пролонгирование парентеральных лекарственных форм. В случае наружного применения самым перспективным является создание трансдермальных терапевтических систем (ТДТС).

**Пролонгирование инъекционных препаратов** Основными принципами пролонгирования действия парентеральных препаратов является продление времени пребывания его в организме, что может быть достигнуто путем замедления его всасывания, биотрансформации и элиминации.

Наиболее перспективным и широко используемым в настоящее время методом пролонгирования является замедление всасывания. С этой целью получают труднорастворимые соли, эфиры, комплексные лекарственные соединения, увеличивают вязкость растворителей, создают микрокристаллические суспензии в водных и неводных растворителях. Таким путем получены пролонгированные инъекционные препараты различных солей пенициллина - бензилпенициллина новокаиновая соль, экмоновоциллин, бициллины, комплекс цинк-инсулина с протамином (препарат медленно выделяет инсулин в течение 6-20 ч). Однако

Число введений и инъекций пероральных эмульсий, суспензий, масляных растворов часто наблюдается осложнение - инфильтраты в месте инъекции.

**Пролонгирование пероральных лекарственных форм** Продолжительное по времени действие пероральных лекарств достигается посредством его применения в особых ЛФ, замедляющих транспорт активного вещества к месту его специфического действия. Способы пролонгирования пероральных ЛФ основаны на уменьшении скорости растворения и уменьшении скорости диффузии биологически активного вещества (БАВ). Принимая во внимание, что растворение и диффузия взаимосвязаны, при реализации пролонгирования практически воздействуют на оба процесса одновременно. Технологические способы получения пролонгированных пероральных ЛФ (ППЛФ) включают разработку:

- таблеток, имеющих ограниченную растворимость в ЖКТ (многослойные, матричные (каркасные));
- таблеток из микрокапсул, клатратов, комплексов ЛВ с ионообменными смолами, на основе твердых дисперсных систем (ТДС);
- таблеток с защитными оболочками различной толщины и состава (филмтаблетки);
- буккальных (защечных) ЛФ (чаще таблеток, пленок);
- твердых желатиновых капсул с крышечками, наполненными микродраже (спансулы, медулы).

По механизму действия ППЛФ делятся на две группы:

1. ЛФ с периодическим высвобождением определенных доз ЛВ – **повторного действия**. Например, многослойные таблетки и драже. Так, таблетки типа “Дуплекс” состоят из ядра, барьерного кислотоустойчивого слоя и наружного слоя. При приеме высвобождение начальной дозы ЛВ из наружного слоя осуществляется в желудке, а второй дозы ЛВ за счет

Число таблеток, помещаемых в порцию, ограничено технологией. К основному недостатку ЛФ повторного действия относят колебания концентрации ЛВ в биожидкостях организма.

2. ЛФ с постоянным и равномерным высвобождением ЛВ – *поддерживающего действия*. Они лишены главного недостатка предыдущей группы ППЛФ. К ним относятся матричные (каркасные) таблетки, спансулы, медулы, таблетки из микрокапсул (типа “Ретард”). Если таблетка имеет нерастворимый каркас, поры которой подобно губке заполнены смесью ЛВ с индифферентными легкорастворимыми веществами, она не распадается в ЖКТ, но постепенно высвобождает ЛВ из пор (типа “Дурулы”).

**Таблетки с модифицированным высвобождением** — покрытые или непокрытые таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет программировать скорость или место высвобождения лекарственного вещества. Термин используется для обозначения таблеток с контролируемым высвобождением, таблеток с замедленным высвобождением, таблеток с постепенным высвобождением и др. Термин не используется для наименования таблеток, обозначаемых как таблетки депо, таблетки имплантируемые, таблетки ретард, таблетки рапид ретард.



чи Рис. 7.4.1 Таблетки нефидипина пролонгированного действия, с замедленным высвобождением

**Таблетки ретард** — таблетки с пролонгированным (периодическим) высвобождением лекарственного вещества из запаса. Обычно представляют собой микрогранулы с лекарственным веществом, окруженные биополимерной матрицей (основой); послойно растворяются основа или микрогранулы, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества.

**Таблетки рапид ретард** — таблетки с двухфазным высвобождением, содержащие смесь микрогранул с быстрым и с пролонгированным высвобождением лекарственного вещества.

Лекарственные формы ретард (от лат. *retardo* - замедлять, *tardus* - тихий, медленный; син.: ретардеты, лекарственные формы ретардированные) - энтеральные пролонгированные лекарственные формы, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Применяются преимущественно перорально; некоторые лекарственные формы ретард предназначены для ректального введения.



Рисунок 7.4.2. Рапид и Ретард таблетки

*В зависимости от технологии получения различают лекарственные формы ретард двух принципиальных типов:* • лекарственные формы ретард резервуарного типа • лекарственные формы ретард матричного типа.

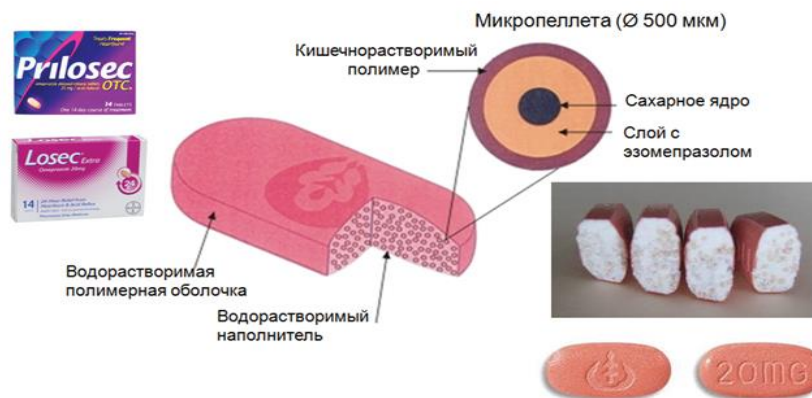


Рис. 7.4.3. Таблетки с контролируемым высвобождением

Формы резервуарного типа представляют собой ядро, содержащее лекарственное вещество, и полимерную (мембранную) оболочку, которой определяется скорость высвобождения. Резервуаром может быть единичная лекарственная форма (таблетка, капсула) или лекарственная микроформа, множество которых образует конечную форму (пеллеты, микрокапсулы и др.).

Формы ретард матричного типа содержат полимерную матрицу, в которой распределено лекарственное вещество, и часто имеют вид обычной таблетки. К лекарственным формам ретард относятся гранулы кишечнорастворимые, драже ретард, драже с покрытием кишечнорастворимым, капсулы ретард и ретард форте, капсулы с покрытием кишечнорастворимым, раствор ретард, раствор рапид ретард, суспензия ретард, таблетки двуслойные, таблетки кишечнорастворимые, таблетки каркасные, таблетки многослойные, таблетки ретард, рапид ретард, ретард мите, ретард форте и ультраретард; таблетки с покрытием многофазным, таблетки с покрытием пленочным и др.

**Лекарственные формы депо**(от франц. depot - склад, лат. depono - откладывать; син.: лекарственные формы депонируемые) - парентеральные пролонгированные лекарственные формы для инъекций и имплантаций, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение.



Рисунок 7.4.4. Лекарственные формы депо

**Лекарственные формы с периодическим высвобождением**(син.: лекарственные формы с многократным высвобождением, лекарственные формы с прерывистым высвобождением) - пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм лекарственное вещество высвобождается порциями, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приемом таблеток каждые 4 часа. Данная форма обеспечивают повторное действие лекарственного средства. В этих лекарственных формах одна доза лекарственного вещества обычно отделяется от другой барьерным слоем, который может быть пленочным, прессованным или дражированным.

*В зависимости от его состава доза лекарственного вещества может высвобождаться:*

- или через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте;
- или же в определенное время в нужном отделе пищеварительного тракта.

К лекарственным формам с периодическим высвобождением относятся таблетки двуслойные и драже двуслойные («дуплекс»), таблетки многослойные.

**Лекарственные формы с непрерывным высвобождением**(син.: лекарственные формы с длительным высвобождением) - пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождается



Чи начальная доза лекарственного вещества, а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с постоянной скоростью, соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации. Лекарственные формы с непрерывным, равномерно продленным высвобождением обеспечивают поддерживающее действие лекарственного средства. К лекарственным формам с непрерывным высвобождением относятся таблетки каркасные, таблетки и капсулы с микроформами и др.

**Лекарственные формы с отсроченным высвобождением-** пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождение лекарственного вещества начинается позже и длится дольше, чем из обычной лекарственной формы. Лекарственные формы с отсроченным высвобождением обеспечивают замедленное начало действия лекарственного вещества.

**Матричные таблетки.** Такие таблетки сравнивают с губкой, поры которой заполнены смесью лекарственного вещества синдифферентными легкорастворимыми наполнителями - лактозой, полиэтиленгликолем, маннитом и др. В качестве материала для каркаса пригодны вещества, образующие прочную, нерастворимую, имеющую достаточно большую по объему (не менее 30-40%), пористую систему, не набухающую при контакте с жидкостью (рис.7.4.5.). С этой целью применяют самые разнообразные соединения органической и неорганической природы: поливинилхлорид, полиэтилен, поливинилацетат, полимеры и сополимеры кислот акриловой и метакриловой, моно-, ди- и триглицериды, смеси жирных кислот и спиртов, эфиров и воска, бария и кальция сульфаты, ди- и трикальций фосфат и др. Изготавливают такие таблетки прямым прессованием соответствующих порошковых смесей, или гранулятов.

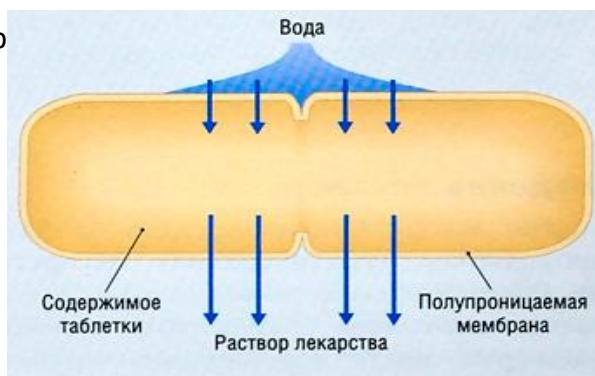


Рис.7.4.5. Высвобождение ЛВ из матричной таблетки

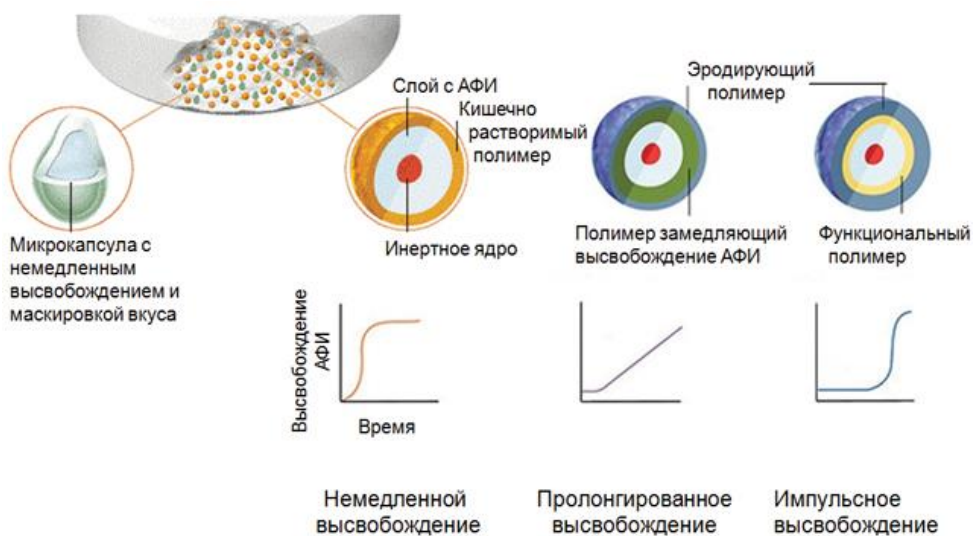


Рис. 7.4.6. Микрокапсула с немедленным высвобождением

Лекарственные композиции пролонгированного действия также готовят с использованием смесей водорастворимых полимеров (поливинилпирролидона, метилцеллюлозы) или водонерастворимых (этилцеллюлозы) с низкомолекулярными веществами, нерастворимыми в воде (кальция стеарат), с добавлением воска и других жироподобных веществ. Содержание воска колеблется от 15 до 50%, поливинилпирролидона от 5 до 15%, ацетфталатцеллюлозы от 1 до 5%. В качестве ЛВ рекомендованы теофиллин, нитранол, эфедрин и др.

Многослойные и матричные таблетки нельзя измельчать, следует запивать достаточным количеством жидкости. Матричные таблетки нельзя

Число приемов при нарушении проходимости ЖКТ. К ЛФ пролонгированного действия относятся *буккальные (защечные)* таблетки, способные прилипнуть к слизистой оболочке полости рта и медленно высвободить ЛВ. Так, методом прямого прессования получены таблетки “сузадрин”, содержащие нитроглицерин.

Высвобождение нитроглицерина происходит независимо от значения рН и ферментного состава окружающей среды, при этом концентрация ЛВ в течение 5-6 ч поддерживается на необходимом терапевтическом уровне.

## РАЗДЕЛ 8. КАПСУЛИРОВАНИЯ

### 8.1. Общие сведения о капсульной лекарственной форме

Капсулы - дозированная лекарственная форма, представляющая собой лекарственный препарат, заключенный в оболочку, основным компонентом которой является, как правило, желатин.

- 1) специальные вместилища из желатиновой массы для помещения в них разных доз лекарственных веществ;
- 2) готовые дозированные ЛФ – желатиновые капсулы и микрокапсулы, заполненные порошкообразными, гранулированными, пастообразными и жидкими лекарственными веществами.

#### **Биофармацевтическая характеристика**

Преимущество :

- ✓ Высокая точность дозирования ЛВ
- ✓ Высокая биодоступность (по сравнению с таблетками действие через 5-10 минут);
- ✓ Возможность подачи ЛВ в различном агрегатном состоянии
- ✓ Высокая производительность
- ✓ Высокая стабильность. ЛВ защищены от внешних факторов
- ✓ Возможность корректирования органолептических свойств

Недостатки:

- чувствительны к влаге. (особые условия хранения)
- подвержены микробной контаминации (введение консервантов)

### **Классификация капсул:**

От технологии получения. **Твердые капсулы или двустворчатые.**

Твердые капсулы состоят из двух цилиндрических частей: корпуса с полусферическим основанием и крышечкой той же формы, но более короткой. Внутренний диаметр крышечки фактически равен внешнему диаметру корпуса. При соединении две части составляют контейнер стандартных размеров заполняются после прохождения всего технологического цикла формования и приобретения жесткости.

### **Мягкие капсулы или цельные**

в зависимости от технологии получения:

- шовные (имеющие продольный шов спайки двух равных половинок)
- бесшовные.

Наполнитель в процессе изготовления помещается в еще мягкую, эластичную оболочку, после чего капсулы подвергаются дальнейшим технологическим процессам формования, в результате которых первоначальная эластичность оболочки частично, или и полностью, теряется.

### **Мягкие желатиновые капсулы (МЖК)**

**бесшовные капсулы** - строго сферической формы,

**шовные капсулы:** сферические (round), продолговатые (oblong), овальными (oval), в виде ректальных суппозиториев (suppositories) и в виде тубатин (tubes).

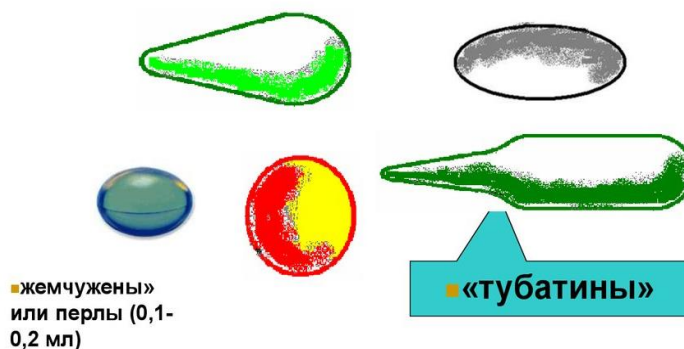


Рисунок 8.1. Виды мягких шовных капсул

Консистенция мягких и твердых капсул зависит от соотношения трех основных компонентов: желатина, глицерина и воды. Глицерин может заменяться другими пластификаторами – сорбитом, сахарным сиропом.

### По месту введения

#### Энтеральные

по месту высвобождения лекарственного средства

- распадающиеся в желудке (гастросолюбивые) -большинство
- кишечнорастворимые (кислоторезистентные или энтеросолюбивые).

#### Местного применения

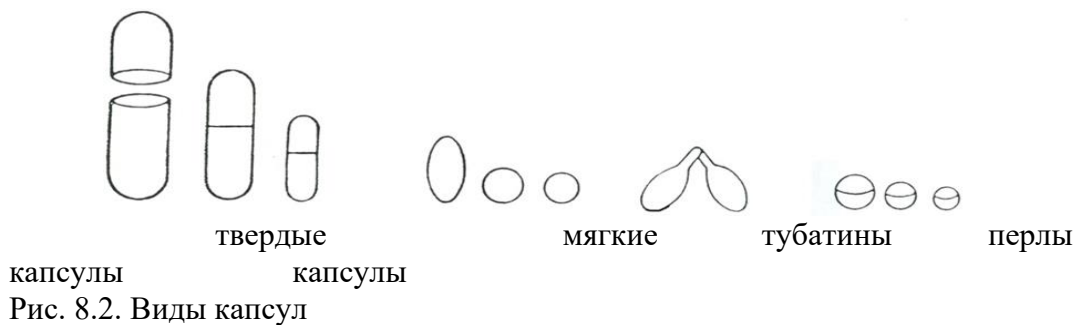
- ректальные,
- вагинальные,
- сублингвальные,
- Ушные
- Глазные и пр.

#### По консистенции инкапсулируемой массы:

- **жидкая** (преимущественно в мягких капсулах) – масла, масляные растворы, неводные растворы и текучие суспензии);
- **твердая сыпучая** (преимущественно в твердых капсулах) – порошкообразные ЛВ, их смеси, гранулы, пеллеты, микрокапсулы);
- **пастообразная** может присутствовать и в твердых и в мягких капсулах.

Чистые помещения и современные технологии. По вместимости: Для твердых Standart - 8 стандартных типоразмеров - № 5 (наименьшие) - № 000 (наибольшие) + дополнительный девятый типоразмер № 0el для капсул удлиненной формы. Средняя вместимость их 0,13мл-1,37 мл.

Для мягких - стандартизации по размеру не существует. Вместимость шовных мягких до 7,5 мл.



### Вспомогательные вещества для получения желатиновых капсул

**Желатин** (продукт частичного гидролиза коллагена). В основе молекулы лежит полипептидная цепь, образуемая 19 аминокислотами: глицин (30%), аланин, пролин, гидроксипролин, глутамин. Коллаген костей и шкур подвергают мацерации и очистке кислотами или щелочами, которые расщепляют на аминокислотные цепочки различной длины, то есть желатин. Способ разложения определяет желатин А (кислотный) или желатин В (щелочной). Эти типы отличаются между собой по некоторым физико-химическим показателям. Смесь позволяет получить оболочки капсул с наиболее оптимальными характеристиками (прочности, вязкости, рН).

**Пленкообразующие ВМС** дающие эластичные пленки с определенной механической прочностью: желатин, казеин, зеин, простые и сложные эфиры целлюлозы, МЦ, ЭЦ, полиэтилен, сополимер метакриламида и метакриловой кислоты и др.

**Пластификаторы** — вещества, придающие необходимую эластичность оболочкам капсул, в основном глицерин, иногда сорбит,

Числа в скобках указывают на содержание вещества или их композиции. В ТЖК 0,3-1,0% пластификаторов, в МЖК – до 20-45% от общей массы капсул;

**Консерванты** — вещества, предотвращающие возможность микробной загрязненности; нипагина (0,4%) нипазола (0,4%), сорбиновой кислоты (0,1 – 0,2%), смеси бензойной кислоты и бензоата натрия (0,05-0,1%) и др.

**Замутнители** - вещества, позволяющие получить непрозрачные капсулы, благодаря способности образовывать в желатиновой массе устойчивую мелкодисперсную суспензию; двуокись титана, реже — гидроксид алюминия, карбонат кальция;

**Водопоглощающие агенты** - вещества, позволяющие предотвратить возможность оттягивания влаги из оболочки капсулы гигроскопичными веществами, которые могут использоваться при наполнении капсул. Для этой цели рекомендуется использовать полипептиды, олигосахариды, крахмал и его производные и др.;

**Дезинтегранты** — ингредиенты, способствующие сохранению показателя распадаемости капсул при длительном хранении (желатин «старее»), а также достижению быстрого высвобождения содержимого из лекарственной формы.

- аминокислоты, протеины, казеин, твины, гидрокарбонат натрия;
- диспергирование газов в желатиновой массе - кислород, азот, окись углерода, аргон и другие, также позволяет экономить материал оболочки;
- обработка желатина янтарным ангидридом (японский способ)

**Скользкие** — агенты, предотвращающие возможное слипание капсул; Д-маннит, Д-сорбит, ксилит.

### **Наполнение корпуса капсул лекарственным веществом**

Эта операция является наиболее ответственным. Воспроизводство и точность дозирования зависит от характеристики наполнителя, метода наполнения и типа наполняющей машины.

Активные вещества для наполнения в твердые желатиновые капсулы должны отвечать следующим требованиям:

- содержимое должно высвобождаться из капсулы, обеспечивая высокую биодоступность;
- при использовании автоматически наполняющих машин активные вещества должны обладать определенными физико-химическими и технологическими свойствами, такими как:
  - ✓ определенная величина и форма частиц;
  - ✓ одинаковый размер частиц;
  - ✓ гомогенность смешивания;
  - ✓ сыпучесть (текучесть);
  - ✓ содержание влаги;
  - ✓ способность к компактному формированию под давлением.

Для наполнения твердых желатиновых капсул используют автоматы различных фирм, отличающихся производительностью, точностью дозирования и строением дозатора. В зависимости от сыпучести и степени дисперсности (зернистости) фасуемого лекарственного вещества, автоматы работают со шнековыми, вакуумными и вибрационными дозаторами.

Устройство по наполнению твердых капсул могут быть:

- ручными или полуавтоматическими, которые применяются в лабораторных условиях или для небольших производств (возможная производительность составляет до 6 тысяч капсул в час). Наполнение с помощью таких устройств осуществляется методом набивания, при этом масса для наполнения капсулы должна быть пропорциональна ее объему;
- полностью автоматическими, предназначенными для промышленного производства. При этом применяется поршневой метод наполнения с



Число формовочных устройств, а также наполняющие устройства могут быть с периодическим или непрерывным перемещением.

Для наполнения капсул пеллетами или микрокапсулами могут применяться устройства, производящие наполнение методами набивания, поштучного наполнения, с использованием двойной заслонки, с использованием поршня, дозирующих цилиндров, а также с использованием дозирующей трубки.

Наполнения капсул таблетками или драже (или их комбинациями) осуществляется с использованием заслонки.

В случае если твердые желатиновые капсулы необходимо заполнить жидкостями или пастообразными наполнителями, применяются специальные насосы.

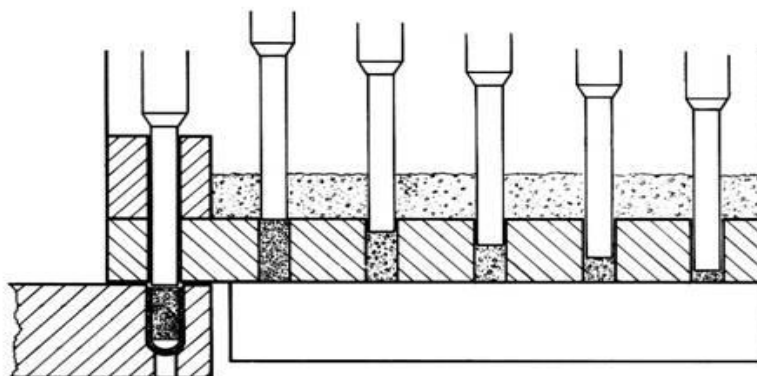


Рис. 8.2. 1.Схема дискового метода дозирования

Наиболее распространенным методом наполнения капсул является *дисковый метод дозирования*, который состоит в том, что порошок загружается на диск, в котором находятся шесть групп отверстий (рис.8.2.1).

Поршни прессуют порошок с высокой точностью дозирования. Уплотненный порошок передается в тело капсулы на стадии передачи порошка. Уровень порошка может произвольно изменяться через датчик уровня так, чтобы скорость вращения шнекового податчика согласовывалась с потреблением порошка.

Чистые помещения и изоляторные технологии. Дисконный метод позволяет корректировать дозировку, если порошок имеет плохую сыпучесть и тенденцию к формированию комков. Масса наполнителя может регулироваться изменением давления, а также повышением или понижением уровня наполнителя. Это позволяет наполнять в капсулы очень малые дозы препаратов.

**Метод двойного скольжения** базируется на принципе объемного дозирования. Наполнитель дозируют в специальные отделения, из которых он впоследствии поступает в корпус капсулы (рис.8.2.2.).

Метод позволяет частично заполнять капсулы. Это существенно, когда капсула должна быть наполнена ингредиентами нескольких типов (например, микрокапсулы).

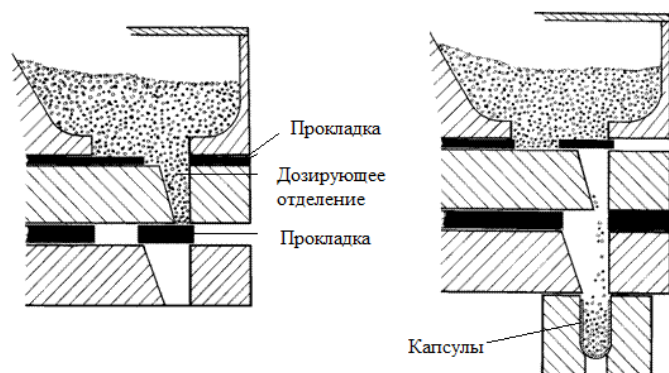


Рис. 8.2.2. Схема метода двойного скольжения

**Поршневые методы дозирования** основаны на объемном дозировании при использовании дозирующих блоков различной конструкции.

При поршневом скользящем методе наполнитель передается из загрузочного бункера в дозирующий блок, состоящий из сборника и двенадцати параллельных дозирующих цилиндров, отделенных от сборника прокладкой. При движении прокладки наполнитель проходит через отверстия в ней и поступает в цилиндры, которые имеют поршни. Дальнейшее движение прокладки перекрывает подачу наполнителя из

число поршней, после чего поршни опускаются, открывая отверстия в цилиндрах. Через эти отверстия происходит подача наполнителя в корпус капсулы (рис.8.2.3.).

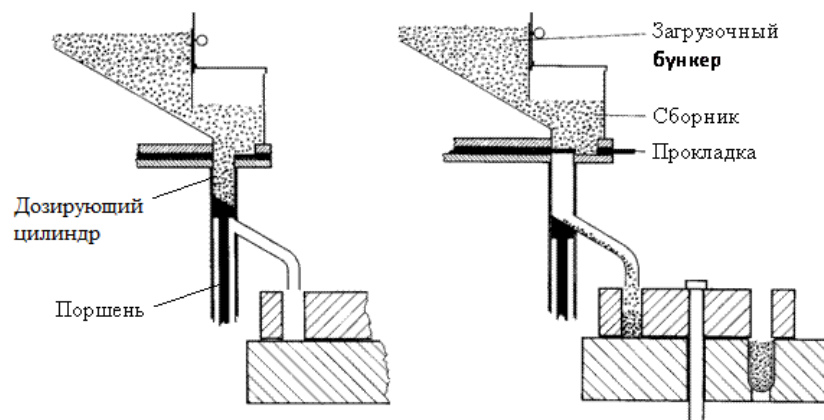


Рис. 8.2.3.. Схема метода поршневого дозирования

**Метод дозирочных цилиндров** предназначен для дозирования двух наполнителей в одну капсулу.

Наполнители поступают из бункеров в дозирочные 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.

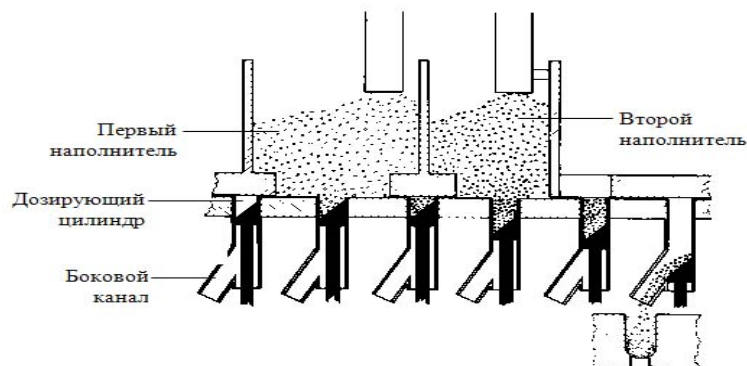


Рис. 8.2.4.. Схема метода дозирочных цилиндров

**Метод дозирования 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. 8.3.5.).

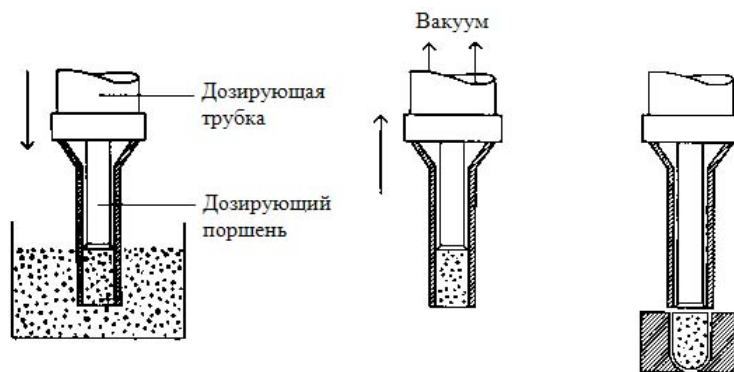
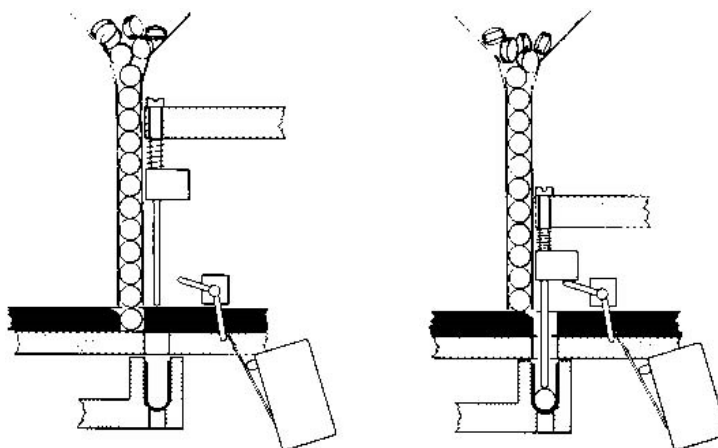


Рис. 8.2.5. Схема метода дозирования трубок

**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.

Наполнители сферической формы более приемлемы, благодаря своим хорошим показателям сыпучести, центровки, дозирования и выброса из дозировочных каналов (рис. 8.2.6.).



Оболочки мягких ЖК должны быть по возможности более твердыми и содержать меньше влаги, кроме того – прочными настолько, чтобы не разрушиться во время процесса наполнения скоростными машинами.

Наполнители из бункера поступают в дозировочный канал, а за счет смещения специальной пластины и работы направляющего стержня попадают в корпус капсулы.

## **РАЗДЕЛ 9. РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ОСНОВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

### **9.1. Общие сведения о мягких лекарственных формах**

**М а з и** - одна из древнейших лекарственных форм, широко применяемая в дерматологической, глазной, хирургической, косметической практике. Мазями называют мягкую лекарственную форму, предназначенную для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки.

Мази состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. Кроме того, в состав мази могут входить и другие вспомогательные вещества: стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, ПАВ, активаторы всасывания и др.

В форме мазей в настоящее время применяют лекарственные вещества, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам.

#### **К л а с с и ф и к а ц и я м а з е й:**

Классифицируют мази по различным признакам:

Чистые помещени **В зависимости от цели и места**

применения мази подразделяют на:

- 1) мази дерматологические (derma - кожа): лечебные, защитные, косметические;
- 2) мази, наносимые на слизистые оболочки: носа, глаз, прямой кишки, ротовой полости, влагалища (соответственно – назальные, офтальмологические, ректальные, стоматологические, вагинальные мази);
- 3) мази для лечения ран - хирургических и ожоговых.

**По характеру действия** мази могут оказывать местное и резорбтивное действие, т.е. проникать глубоко под кожу или слизистые оболочки, достигать кровяного русла и оказывать общее действие на организм.

**По типу дисперсной системы** мази подразделяют на гомогенные, т.е. однородные, не имеющие поверхности раздела между лекарственными веществами и основой, и гетерогенные, являющиеся двух- или многофазными системами.

пасты, собственно мази, кремы, гели, линименты.

### Мазевые основы. Требования к основам

На терапевтическую эффективность лекарственных веществ в мазах значительное влияние оказывает природа и свойства основы.

Мазевая основа обеспечивает требуемую концентрацию лекарственных веществ, необходимые консистентные свойства мази и влияет на высвобождение лекарственных веществ из мази.

Мазевая основа не должна менять рН кожи (рН кожи = 3-4), препятствовать кожному дыханию, должна хорошо воспринимать лекарственные вещества различного агрегатного состояния (твердые, жидкие, вязкие), быть химически индифферентной, стабильной в процессе хранения, устойчивой к воздействию микроорганизмов, иметь

легко удаляться с кожи и белья.

Выбор мазевых основ зависит от цели, места и характера действия мази, а также от физико-химических свойств лекарственных веществ. Основы обеспечивают необходимую массу мази, надлежащую концентрацию лекарственных веществ, мягкую консистенцию и оказывают существенное влияние на стабильность мазей. Степень высвобождения лекарственных веществ из мазей, скорость и полнота их резорбции во многом зависят от природы и свойств основы. Например мазь 2% борной кислоты на консистентной эмульсионной основе проявляет такую же терапевтическую активность, как аналогичная мазь 10% концентрации, приготовленная на вазелине.

По функциональному назначению вспомогательные вещества, входящие в состав мазей и других 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, изопрропилпальмитат, изопрропилмиристат, бензилбензоат и др.)
- воду и гидрофильные растворители (спирты этиловый и изопрропиловый, полиэтиленгликоли 200-600, пропиленгликоль, глицерин, димексид и др.)



Чистые помещенные в воду (натрия лаурилсульфат, эмульгатор №1, твины, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов и др.)

- эмульгаторы типа вода в масле (высшие жирные кислоты, холестерин, спирты шерстного воска, спены, глицерилмоноолеат и др.)
- гелеобразователи (карбомеры, альгиновая кислота и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен, полиэтиленгликоли 1500-1800, бентонит, каолин, желатин и др.)
- антимикробные консерванты (сорбиновая кислота, этиловый спирт)
- антиоксиданты (аскорбиновая кислота, лимонная кислота)
- солюбилизаторы ( $\beta$ -циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества)
- отдушки (ментол, эфирные масла и др.)
- стабилизаторы pH (лимонная кислота, фенилэтиловый спирт и др.)

Таким образом, в настоящее время в качестве основ для мазей применяют большое количество различных компонентов, реже отдельных веществ, которые как правило, являются сложными физико-химическими системами. Исследования в этой области ежегодно расширяется. Большой ассортимент и разнообразие свойств основ для мазей приводят к необходимости их классификации.

### **Классификация мазевых основ**

Классифицируют мазевые основы по различным признакам. Общепринятой является классификация, в основу которой положена способность основ взаимодействовать с водой. Согласно этому принципу основы подразделяют:

- 1) гидрофобные /липофильные/;
- 2) гидрофильные;
- 3) гидрофильно-липофильные/дифильные/.

Чистые полиолефины (полиолефины) являются гидрофобными основами.

К ним относятся жиры и жироподобные вещества, воски, углеводородные и силиконовые основы.

**Жировые основы.** С глубокой древности в области изготовления мазей использовались жиры (свиной, гусиный, говяжий и др.). Они хорошо всасываются кожей, по свойствам близки к жировым выделениям кожи, не препятствуют тепло- и газообмену в тканях, легко отдают лекарственные вещества, но являются дорогостоящими и ценными пищевыми продуктами, при хранении легко окисляются, практически не смешиваются с водой, в связи с этим применение их в фармацевтической технологии ограничено.

**Растительные масла** (подсолнечное, оливковое, соевое, кукурузное, кокосовое и др.) обеспечивают хорошую всасываемость лекарственных веществ из мазей, однако вследствие жидкой консистенции они входят в основном в состав сложных мазевых композиций, а в качестве основы используются при изготовлении линиментов. К достоинствам растительных жиров относятся биологическая безвредность, фармакологическая индифферентность и возможность проникновения через эпидермис.

**Гидрогенизированные жиры** – это полусинтетический продукт, получаемые из растительных масел путем насыщения их водородом в присутствии катализаторов. Консистенция гидрогенизированных жиров в зависимости от условий гидрогенизации может быть различной – от полужидкой до твердой. Обладая положительными качествами животных жиров, они характеризуются большей устойчивостью, лучше смешиваются с водой, но хуже всасываются.

**Воски.** К ним относятся воск пчелиный желтый и белый, спермацет – сложный эфир цетилового спирта и жирных кислот

Чистые помещенной изоляцией (для помещений старинной). И используется как уплотнитель в смеси с жирами и углеводородами в виде сплавов.

**Л а н о л и н** – жироподобное вещество, которое получают из промывных вод овечьей шерсти, по свойствам близок к кожному салу человека, устойчив при хранении, химически инертен, нейтрален, способен эмульгировать 180-200% воды с образованием эмульсии. В качестве основы самостоятельно не применяется, в виду неприятного запаха и высокой вязкости.

**У г л е в о д о р о д н ы е о с н о в ы** являются продуктами фракционирования нефти (вазелин, парафин твердый и жидкий, церезин, нафталанская нефть и др.). Они устойчивы при хранении, совместимы со многими лекарственными веществами, легко намазываются, но трудно удаляются с кожи и белья, препятствуют тепло- и газообмену кожи, медленно и в незначительных количествах передают тканям лекарственные вещества, т.е. обеспечивают их поверхностное действие.

У больных с повышенной чувствительностью могут вызывать раздражение, аллергические реакции. Для улучшения свойств композиций, содержащих углеводородные основы, к ним добавляют поверхностно-активные вещества.

**Вазелин** получают в результате переработки нефти. Это однородная вязкая тянущаяся нитями масса с температурой плавления 37-50<sup>0</sup>С. Вазелин бывает двух видов: желтый или белый. Белый вазелин получается из желтого путем его отбеливания. По своим свойствам оба они одинаковы. Вазелин химически индифферентен, стоек при хранении и при плавлении образует прозрачную жидкость со слабым запахом парафина и нефти. Вазелин смешивается с жирами и жирными растительными маслами (за исключением касторового), медленно и не полностью высвобождает лекарственные вещества, поэтому может использоваться только для мазей поверхностного действия. Кожей он почти не всасывается, не обладает раздражающим

Чистейшим и изолированным веществом является вазелин, в связи с чем нередко комбинируется с ланолином. К недостаткам вазелина относится нарушение физиологической функции кожи. Вазелин часто вызывает аллергии, его нельзя применять лицам с дерматитами, экземами и чувствительной кожей. Если 60% кожи человека намазать вазелином, то может наступить летальный исход. Для глазных мазей применяется специальный сорт вазелина высшей очистки.

### **Гидрофильные основы**

Гидрофильные основы смешиваются с водой в любых соотношениях. К гидрофильным основам относятся следующие мазевые основы:

- растворы и гели полисахаридов;
- растворы и гели природных и синтетических полимеров;
- фитостериновые гели;
- гели глинистых минералов;
- растворы и гели белков.

Достоинством гидрофильных основ являются:

- \* возможность введения значительного количества водных растворов лекарственных веществ;
- \* легкость высвобождения лекарственных веществ, что обеспечивает их высокую биологическую доступность;
- \* хорошая впитываемость в кожу, основы легко удаляются с места нанесения и смываются водой с кожи.

К недостаткам гидрофильных основ можно отнести микробную контаминацию и быстрое высыхание (это свойство не относится к полиэтиленоксидам), а также несовместимость с рядом лекарственных веществ и подверженность синерезису – явлению, при котором выделяется жидкая фаза.

**В ы с о к о м о л е к у л я р н ы х б е л к о в** являются гели желатина, которые применяются в виде желатино-глицериновых основ, содержащих 1-3% желатина, 10-30% глицерина и 70-80% воды. Благодаря способности образовывать пленки эти основы используют для приготовления защитных мазей и паст. Недостатком основ является их малая устойчивость к микробной контаминации. Особый интерес представляет внедрение в практику коллагеновых гелей.

Коллаген - основной белок соединительной ткани, состоящий из макромолекул, имеющих трехспиральную структуру. Получают его из кожи крупного рогатого скота, сухожилий, хрящей путем специальной обработки.

Коллаген обладает рядом ценных свойств - низкой антигенной активностью, отсутствием токсических свойств, способностью к регенерации собственных тканей организма, легкой резорбцией и утилизацией, высокой биодоступностью вводимых в него лекарственных веществ. Рекомендуются 3% гели коллагена.

**И з г е л ь и п о л и с а х а р и д о в** применение находят гели альгиновой кислоты и ее солей. Альгиновая кислота представляет собой ВМС, получаемое из морских водорослей. Благодаря своим физико-химическим свойствам она способна образовывать вязкие водные растворы и рекомендована для приготовления мазевых основ. Кислота альгиновая и ее соли практически безвредны.

#### *Дифильные основы*

Дифильные основы обладают мягкой консистенцией и легко распределяются по поверхности кожи и слизистых оболочек. Дифильные основы делятся на две группы - абсорбционные и эмульсионные.

это искусственно созданные композиции, обладающие как липофильными, так и гидрофильными свойствами. В зависимости от наличия или отсутствия в основе воды они делятся на абсорбционные и эмульсионные.

**Абсорбционные основы** не содержат воды, но способны ее воспринимать и состоят, как правило, из двух компонентов: гидрофобной мазевой основы и ПАВ. Из группы абсорбционных гидрофобных основ применение находят: ланолин-вазелиновая основа в соотношении 1:9 и 4:6, ланолин безводный и др. Примером абсорбционной основы служит основа состава: спирты шерстного воска - 6%, вазелин - 10%, церезин - 24%, вазелиновое масло - 60%.

**Эмульсионные основы** отличаются от абсорбционных тем, что содержат в своем составе и воду. Наиболее простые по составу эмульсионные основы включают в себя как минимум три компонента: эмульгатор, гидрофобное вещество и воду. Эмульсионные основы могут быть двух типов: м/в и в/м.

**Эмульсионные основы** благодаря своеобразной структуре дают возможность вводить лекарственные вещества как в водную, так и масляную фазу. Мазь, приготовленная на эмульсионной основе, имеет малую вязкость, легко наносится на кожу, легко с нее удаляется, имеет привлекательный вид, обладает противовоспалительной активностью и охлаждающим эффектом, в большей мере, чем другие, способствуют проявлению терапевтического эффекта лекарственного препарата. Однако данные основы при хранении имеют тенденцию к потере воды за счет ее испарения, что в свою очередь приводит к изменению консистенции мазей. Примером основы типа м/в может служить композиция, содержащая эмульгатор N1 (15%), глицерина

Чистый, модифицированный эфир (0,15%) и воды (77,85%) и консистентная основа, состоящая из вазелина (60%), воды (30%), эмульгатора Т-2 (10%). Эмульсионные композиции перспективная группа основ, имеющая тенденцию к расширению.

### **Характеристика мазей как дисперсных систем**

Учитывая характер распределения лекарственных веществ в основе и природу основы, мази подразделяют на две группы: гомогенные и гетерогенные.

**Г о м о г е н н ы е м а з и** состоят из взаиморастворимых, смешивающихся ингредиентов и подразделяются на: мази-растворы, мази-сплавы, экстракционные мази.

**М а з и - р а с т в о р ы** образуются при растворении камфоры, ментола, фенилсалицилата и др. жирорастворимых веществ в липофильных основах – вазелине, восках, ланолине, или водорастворимых веществ – новокаина, димедрола, эфедрина гидрохлорида в гидрофильных основах (гелях МЦ, ПЭО, Na-КМЦ и др.). Концентрация лекарственного вещества не должна превышать предела его растворимости в данной основе. Примером может служить камфорная мазь 10% на гидрофобной основе состава: вазелина (54%), парафина (8%), ланолина безводного (28%).

**М а з и - с п л а в ы** получают путем сплавления углеводов, жиров, смол, восков и т.д. К ним относятся спермацетовая мазь, нафталанная мазь состава: нафталанской нефти (70%), парафина (18%), петролатума (12%).

**Э к с т р а к ц и о н н ы е м а з и** получают путем экстрагирования растительным маслом лекарственно-растительного сырья с последующим загущением аэросилом, воском, парафином, ланолином

необходимой консистенции.

**Г е т е р о г е н н ы е м а з и** подразделяются на суспензионные, эмульсионные, комбинированные.

В состав **с у с п е н з и о н н ы х м а з е й** входят лекарственные вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде. Примером таких мазей являются: мазь цинка оксида 10%, мазь метилурациловая 10%, мазь стрептоцидовая 10%, мазь серная простая 33% и др. В виде суспензий вводят водорастворимые лекарственные вещества, выписанные в количествах более 5%; вещества, разлагающиеся в присутствии воды (пенициллин и др.), а также цинка сульфат, резорцин (кроме глазных мазей).

**Э м у л ь с и о н н ы е м а з и** характеризуются наличием жидкой дисперсной фазы, не растворимой в основе. В качестве дисперсной фазы могут быть как жидкости (настойки, перекись водорода, жидкость Бурова, адреналина гидрохлорид и др.), так и растворы лекарственных веществ (соли алкалоидов и др.). Такие вещества как колларгол, протаргол, растительные экстракты обязательно вводят в мази в виде водных растворов, иначе они не оказывают терапевтического действия. Примером эмульсионной мази является мазь «Календула» состава: настойки календулы 10,0, эмульсии консистентной вода / вазелин 90,0.

**К о м б и н и р о в а н н ы е м а з и** содержат различные по своей природе лекарственные и вспомогательные вещества. При их изготовлении руководствуются принципами изготовления мазей отдельных типов.

### **Введение лекарственных веществ в мазевую основу**



Чистые помещения и изоляционные технологии. Самым основным и важным моментом при приготовлении мазей является введение лекарственных веществ в мазевую основу. При этом необходимо обратить внимание на следующие факторы:

- степень дисперсности лекарственных веществ;
- их равномерное распределение по всей массе основы;
- способ введения лекарственных веществ в основу;
- время, скорость и порядок смешивания компонентов;
- температурный режим и др.

Лекарственные вещества вводят в мази с учетом их количества и физико-химических свойств. Они бывают трех типов (рис.9.1.1.)

- растворимые в основе;
- легко растворимые в воде;
- нерастворимые ни в основе, ни в воде.



Рис. 9.1.1. Типы лекарственных веществ и их введение в мазевую основу

### 10.1. Общие сведения суппозитория

К ректальным ЛФ относятся суппозитории (свечи), мази, капсулы, ректиоли (микромумы одноразового применения), растворы. Наиболее распространенной ЛФ являются суппозитории (свечи).

**С у п п о з и т о р и и** – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела, дозированные лекарственные формы.

Государственная фармакопея дает им следующее определение: суппозитории – твердые однодозовые 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 *ректальные (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

основание не более 1,5 см. Масса суппозитория для детей должна быть от 0,5 до 1,5 г (рис. 10 а).

**Вагинальные суппозитории** (*Suppositoria vaginalia*) используют для введения во влагалище. Суппозитории, применяемые в гинекологии, принято называть пессарии – 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. 10 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. 10 в)

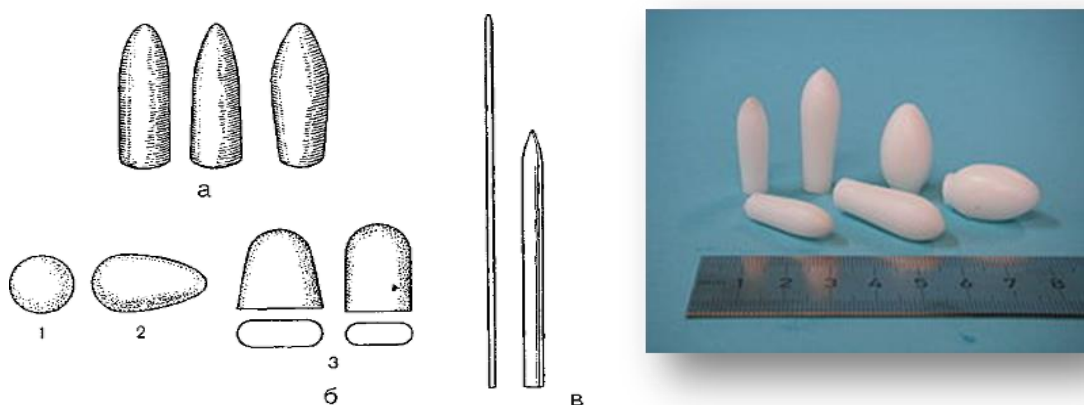


Рис. 10. 1.Разновидности форм суппозиториев:

*а* – *ректальные*: 1 – цилиндр с заостренным концом; 2 – форма конуса; 3 – форма торпеды; *б* – *вагинальные*: 1 – шарики; 2 – овули; 3 – пессарии; *в* – *палочки*.

Чистые помещенные 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 -

Чистые подмешивают в полимерные основы (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.

### **Суппозиторные основы и предъявляемые к ним требования**

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.

Чистые порошки и гранулы 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 вещества) 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.

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 суппозитория;

- способность легко формоваться и сохранять необходимую твердость при введении;

- способность эмульгировать необходимое количество растворов;

- иметь определенную пластичность, вязкость, время деформации, т.е. определенные структурно-механические свойства.

Чистые помещен и м изоля т ф р о н т о г е н н о л и и я м у д о в л е т в о р я ю т  
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.

Липофильные основы должны отвечать следующим требованиям:

- быстро расплавляться в прямой кишке;
- иметь температуру плавления не выше 37<sup>0</sup>С;
- иметь достаточную твердость и небольшую разницу между температурами плавления и застывания;
- иметь достаточную вязкость;
- хорошо поглощать жидкости;
- быть стабильными при хранении.

Необходимую температуру плавления сплавов предварительно  
устанавливают по формуле:

$$T1Q1 + T2Q2 + T3Q3 + KQ$$



$$100$$

где  $T$  – температура плавления смеси;

$T_1, T_2$  и  $T_3$  - температура плавления отдельных компонентов;

$Q_1, Q_2$  и  $Q_3$  – содержание их в %;

$Q$  – суммарное содержание жидких компонентов в %;

$K$  – условный коэффициент для жидких компонентов.

Предположим, что необходимо приготовить в качестве основы сплав состава: гидрожира 50%, парафина 20% и масла какао 30%. Взятые для приготовления жиры имеют следующие точки плавления: гидрожир 36°C, парафин 54° и масло какао 30°C. По формуле вычисляем ( $KQ$  отпадают, поскольку жидкие жиры в основу не входят):

$$T = \frac{(36 \cdot 50) + (54 \cdot 20) + (30 \cdot 30)}{100} = 37,8^\circ\text{C}$$

$$100$$

Ввиду того, что температуры плавления компонентов основы колеблются в довольно широких пределах (гидрожир 28 - 37°C, парафин 50 – 57°C, масло какао 30-34°C), фактическая температура плавления полученного сплава может быть несколько выше или ниже заданной. В этом случае в основе добавляют парафин или гидрожир в количествах, необходимых для доведения температуры плавления смеси до заданной. При этом пользуются «таблицей добавок».

Таблица 10.2.1.

Характер отклонения	Добавляемое	Отклонение температуры и количества добавляемых веществ в % к весу основы
---------------------	-------------	---

Чистые помещения и изоляторы	вещество	Температура						194 3°
		0,5°	1°	1,5°	2°	2,5°	3°	
1. Температура плавления основы повышена	Гидрожир	2,5	5	7,5	1	12,5	15	
2. Температура плавления основы понижена	парафин	0,5	1	1,5	2	2,5	3	

В качестве суппозиторной основы используют чаще всего жировую основу. Вес жировой основы для приготовления одной свечи от 1,2 до 2,5 г. Состав жировой основы: жира гидрогенизированного (масла хлопкового – ГХМ, жира говяжьего – ГЖ, масла подсолнечного – ГПМ), парафина, масло какао в соотношениях соответственно от 49 до 58%, 12 – 21% и 30%.

В случаях, когда лекарственные вещества входят в состав суппозитории 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

о б ъ е м о м,                      к о т о р ы й                      з а н и м а ю т  
л е к а р с т в е н н ы е                      в е щ е с т в а                      и  
о с н о в о й, и н а ч е      т о ч н о с т ь      д о з и р о в а н и я  
б у д е т      н а р у ш е н а.      Э т о      с о о т н о ш е н и е  
в ы р а ж а е т с я «к о э ф ф и ц и е н т о м  
з а м е щ е н и я»                      и                      «о б р а т н ы м  
к о э ф ф и ц и е н т о м      з а м е щ е н и я».

К о э ф ф и ц и е н т о м      з а м е щ е н и я      (Е ж)      н а з ы в а ю т  
к о л и ч е с т в о      л е к а р с т в е н н о г о      в е щ е с т в а,  
к о т о р о е      з а м е щ а е т      о д н у      в е с о в у ю      ч а с т ь  
ж и р о в о й      о с н о в ы      с      у д е л ь н о й      м а с с о й      0,95,  
т о      е с т ь      д а н н о е      к о л и ч е с т в о  
л е к а р с т в е н н о г о      в е щ е с т в а      з а н и м а е т  
т а к о й      ж е      о б ъ е м,      к а к      и      o д н а      в е с о в а я  
ч а с т ь      ж и р о в о й      o с н о в ы.

О б р а т н ы м      к о э ф ф и ц и е н т о м      з а м е щ е н и я      (1/Е ж)      н а з ы в а ю т  
к о л и ч е с т в о  
ж и р о в о й      o с н о в ы,      к о т о р а я      з а м е щ а е т  
o д н у      в е с о в у ю      ч а с т ь      л е к а р с т в е н н о г о  
в е щ е с т в а.      Т о      е с т ь      к о л и ч е с т в о  
ж и р о в о й      o с н о в ы      э к в и в а л е н т н о      п о  
o б ъ е м у      1,0      г      л е к а р с т в е н н о г о  
в е щ е с т в а.      К о э ф ф и ц и е н т ы      з а м е щ е н и я  
ж и р о в ы х      и      ж е л а т и н - г л и ц е р и н о в ы х

веществ приводятся в специальных справочниках.

### Липофильные основы

*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  $36^{\circ}\text{C}$  и последующее охлаждение в различных условиях, а также хранение при температуре выше  $10^{\circ}\text{C}$ , приводит к переходу масла какао в модификацию с низкой точкой плавления ( $23\text{--}24^{\circ}\text{C}$ ) и низкой температурой застывания ( $17\text{--}18^{\circ}\text{C}$ ), что вызывает трудности при формировании суппозиториев. Также, масло какао плохо эмульгирует водные растворы, склонно к прогорканию из-за

Число помещенных в суппозиторные технологии 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

эмульгаторами или углеводородными продуктами.

В промышленном производстве суппозитории используются 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 фтолиевой кислоты и высокомолекулярных спиртов), 10–20% кулинарного жира и 10–20% парафина. Определенный интерес для промышленного выпуска суппозитории 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

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.

Чистые **Вителлеол** и **Изолаурин** (или **Изолаурин** и **Изолаурин**) (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 H, V, S, E, различающихся интервалом физикохимических 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



стеариловым спиртами). Выпускается несколько 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

К гидрофильным сульфидным основам предъявляются следующие требования:

- быстро и полностью растворяться в секретах слизистых оболочек;
- не раздражать слизистую;
- смешиваться с гидрофобными лекарственными веществами или поглощать их;
- быть химически и фармакологически индифферентными.

Для суппозитория, изготовленного на гидрофильной основе, определяют время растворения. Суппозиторий должен раствориться в течение 1 ч.

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

физиологическую  
индифферентность, сравнительно  
дешевы.

**Желатин-глицериновые и мыльно-глицериновые основы**  
значительно реже используются в  
производстве суппозиториев, хотя и  
включены в фармакопеи ряда стран.  
Они представляют интерес в  
экстемпоральной 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, No.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

Чистые полимерные оболочки издают 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.

## **РАЗДЕЛ 11. ГИДРОМЕХАНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА. ТЕОРИЯ РАСТВОРЕНИЯ**

### **11.1. Гидромеханика и гидравлика**

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

Те законк, которые изучает равновесие сред в состоянии покоя, объединяется в гидростатику. Законы движения жидкости и газов составляют гидродинамику.

Для проведения гидромеханических процессов используют различные силы: тяжести, давления, центробежные, инерционные.

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

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

Законы равновесия жидкостей и газов изучает гидростатика, а законы их движения - гидродинамика. При этом используется понятие идеальной и реальной жидкости. Идеальная жидкость не сжимается, не обладает вязкостью и не меняет плотности при изменении температуры.

Реальная жидкость так же практически не сжимается, однако обладает определенной вязкостью и плотностью, изменяющиеся при колебаниях температуры. Газы относят к упругим жидкостям, объем которых зависит от температуры и давления, и определяется уравнением газового состояния. Под равновесием жидкостей в гидростатике понимают идеальные жидкости в состоянии абсолютного покоя или относительного покоя, (движущиеся в пространстве), в которых отсутствует перемещение ее частиц относительно друг друга. На жидкость в состоянии покоя действуют сила тяжести и давление. Удельная потенциальная энергия во всех точках покоящейся системы есть величина постоянная. Жидкость оказывает давление на дно и стенки сосуда, а так же на поверхность тела, погруженного в нее. Давление в любой точке неподвижной жидкости равно сумме внешнего давления и столба жидкости над этой точкой.

Давление на дно сосуда находят по уравнению Паскаля:

$$P = P_0 + \rho g H$$

где  $P_0$  - внешнее давление над жидкостью,  $\rho$  - плотность жидкости,  $g$  -

Число  $\rho$  - плотность жидкостей,  $H$  - высота столба жидкости,  $m$ . Давление на стенке сосуда зависит от высоты столба жидкости  $H$ . Давление, создаваемое внешними силами, в любой точке несжимаемой жидкости передается жидкостью одинаково во всех направлениях. В сообщающихся сосудах, находящихся под одинаковым внешним давлением, независимо от формы и поперечного сечения сосудов уровень высоты одинаков, а у разнородных, не смешивающихся жидкостей обратно пропорционален плотностям этих жидкостей. Жидкости характеризуются такими показателями как вязкость, плотность, удельный объем, поверхностное натяжение и др.

*Плотность.* Масса единицы объема жидкости называется плотностью и обозначается через  $\rho$ :

$$\rho \equiv \frac{m}{V} \text{ кг/м}^3$$

где  $m$ - масса жидкости, кг;

$V$ - объем жидкости,  $\text{м}^3$

Чистые поперечные слои не оказывают сопротивления усилиям, вызывающим относительное перемещение между соседними слоями жидкости. Вязкость проявляется только при движении жидкости и не может быть обнаружена в состоянии покоя. Как показано ниже, жидкость при течении движется слоями с различной скоростью. А это значит, что на указанные слои действует различные силы, приводящие к такому движению.

Значение касательной силы трения  $T$  прямо пропорционально площади соприкосновения слоев  $F$ , разности скоростей движения слоев  $\Delta w$  и обратно пропорционально расстоянию между слоями  $\Delta l$ .

### **Классификация и свойства жидких лекарственных форм**

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** - лекарственные препараты, получаемые путем смешивания или растворения действующих веществ в воде, спирте, маслах и других растворителях, а также путем извлечения действующих веществ из растительного материала.

К жидким лекарственным формам относят: настои, отвары, сиропы, экстракты, настойки, суспензии, эмульсии, капли и др.

*Растворы* – жидкая лекарственная форма, полученная растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе. Растворы используют для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций.

**Настои и отвары** – недозированная жидкая лекарственная форма, представляющая собой водное извлечение из лекарственного растительного

сырья или водный раствор специально приготовленный для этой цели, предназначенная для внутреннего и наружного применения.

**Сиропа лекарственные** - жидкая лекарственная форма, представляющая собой концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать лекарственные вещества и фруктовые пищевые экстракты.

**Экстракты**- жидкая лекарственная форма, получаемая извлечением (вытяжкой) действующего компонента из лекарственного сырья с помощью экстрагента, по виду которого экстракты разделяют на водные, спиртовые, эфирные, масляные и др.

**Настойки** - недозированная жидкая лекарственная форма, представляющая собой спиртовое, водно-спиртовое или эфирно-спиртовое извлечение из лекарственного растительного сырья, полученные без нагревания и удаления экстрагента.

**Суспензии**- недозированная жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных в соответствующей жидкости. Суспензии используют для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций.

**Эмульсии**- недозированная жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую две или несколько взаимонерастворимых или несмешивающихся жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой. Эмульсии используют для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций.

**Капли**- дозируемая жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько активных действующих веществ, растворенных, суспендированных или эмульгированных в соответствующем растворителе. Таким образом, капли представляют собой истинные или коллоидные растворы, реже – суспензии и эмульсии. Различают капли для внутреннего и



Число лекарственных форм для внутреннего применения представлено  
наружного применения. Капли для внутреннего применения представляют собой водные, масляные, глицериновые и спиртовые растворы различных лекарственных веществ, а также настойки, жидкие экстракты и другие препараты. Капли для наружного применения, в зависимости от их назначения, подразделяют на глазные, ушные, назальные и зубные.

Настои, отвары, экстракты, сиропы и т.д. объединяют в отдельную группу лекарственных средств, получившую название «галеновых препаратов» по фамилии знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена, жившего в 131-201 гг.н.э.

Существуют несколько классификаций жидких лекарственных форм: по способу применения, по составу, по природе дисперсионной среды и по типу строения дисперсных систем (дисперсологическая классификация).

### **Классификация жидких лекарственных форм по способу применения**

По способу применения (или медицинскому назначению) выделяют три группы жидких лекарственных форм: внутренние, наружные и инъекционные.

К жидким лекарственным формам для **внутреннего применения** относят растворы, настои, отвары, суспензии, эмульсии и капли.

Жидкие лекарственные формы для **наружного применения** назначают в виде полосканий, обмываний, примочек, растираний, спринцеваний, клизм и капель. Дисперсионной средой в них, кроме воды, могут быть этанол, глицерин, различные масла и другие жидкости.

Растворы для **инъекционного введения** составляют отдельную группу жидких лекарственных форм, предназначенных для применения в виде стерильных водных или неводных растворов лекарственных веществ в соответствующем растворителе. Данные лекарственные препараты вводят в

органом парентерально при помощи шприца или безыгольного инъектора с нарушением целостности кожных и слизистых покровов.

### *Классификации жидких лекарственных форм по составу*

По составу жидкие лекарственные формы делят на две группы:

- **простые**, состоящие из одного лекарственного вещества;
- **сложные**, в состав которых входит несколько ингредиентов.

### *Классификации жидких лекарственных форм по природе дисперсионной среды*

По физико-химической природе жидкие лекарственные формы представляют собой дисперсные системы, в которых лекарственное вещество (дисперсная фаза — твердая, жидкая или газообразная) равномерно распределено в жидкой дисперсионной среде (растворителе).

По природе дисперсионной среды жидкие лекарственные формы делят на **наводные и неводные**.

### **Дисперсологическая классификация жидких лекарственных форм**

Дисперсологическая классификация лекарственных форм предложена профессором Н.А. Александровым в 20-х годах XX века и впоследствии доработана его учеником А.С. Прозоровским. Эта классификация создана на основании следующих признаков: наличие или отсутствие связи между частицами дисперсной системы; агрегатное состояние дисперсионной среды; измельченность дисперсной фазы.

Жидкие лекарственные формы представляют собой свобододисперсные системы, которые характеризуются отсутствием взаимодействия между частицами дисперсной фазы. Таким образом, частицы дисперсной фазы не связаны друг с другом в одну сплошную сетку, благодаря чему они могут свободно перемещаться друг относительно друга под влиянием теплового движения или силы тяжести. Такие системы

Число обладающих такими же свойствами, характерными для жидкостей. Всякое вещество — твердое, жидкое или газообразное — в соответствующих условиях может быть доведено до большей или меньшей степени раздробления (дисперсности), т.е. дисперсная фаза и дисперсионная среда могут находиться в системе в любом агрегатном состоянии. В виде жидких лекарственных форм наиболее часто применяются такие дисперсные системы, дисперсионной средой которых служит жидкость, а дисперсной фазой - вещество в твердом или жидком состоянии.

Способы распределения лекарственных веществ в жидких средах могут быть различны. Это обычно достигается путем растворения, пептизации, суспендирования или эмульгирования. В некоторых случаях прибегают к комбинированию этих способов распределения веществ.

Среди жидких лекарственных форм различают следующие физико-химические системы:

- истинные растворы;
- коллоидные растворы (золи);
- суспензии;
- эмульсии;
- комбинированные системы.

**Истинные растворы** характеризуются полной гомогенностью благодаря одинаковым размерам частиц растворенного вещества и растворителя и отсутствию поверхностей раздела между ними. Истинные растворы — это однофазные дисперсные системы. Истинные растворы характеризуются большой прочностью связи между растворенной жидкостью и растворителем. Растворенная жидкость (вещество) в дальнейшем не отделяется от растворителя и остается равномерно распределенной в растворителе. Истинный раствор сохраняет гомогенность неопределенно долгое время, если только в нем не происходит никаких самопроизвольных вторичных процессов (например, гидролиза, окисления,

Число фотохимических и изоляционных технологий

Истинные растворы бывают ионно-дисперсными и молекулярно-дисперсными. Размер частиц в ионно-дисперсных растворах составляет менее 1 нм, а растворенное вещество находится в виде отдельных гидратированных ионов и молекул в равновесных количествах. Истинные растворы всегда прозрачны, они не должны содержать взвешенных частиц и осадка. Особенностью истинных растворов является то, что они гомогенны даже при рассмотрении под электронным микроскопом. Компоненты, входящие в их состав, не могут быть разделены никаким способом. Истинные растворы хорошо диффундируют. К этой группе относятся растворы электролитов и неэлектролитов, таких как глюкоза, натрия хлорид, спирт, магния сульфат и т.д.

Истинные растворы высокомолекулярных соединений являются молекулярно-дисперсными системами, которые образованы дифильными макромолекулами. С одной стороны, они являются однофазными гомогенными системами (как и истинные растворы), а с другой — имеют некоторые особенности, сближающие их с коллоидными растворами (движение молекул, подобное броуновскому, малые скорости диффузии, неспособность к диализу, повышенная способность к образованию молекулярных комплексов и некоторые другие).

**Коллоидные растворы** представляют собой гетерогенную дисперсионную систему, в которой частицы растворенного вещества обладают ультрамикроскопической (коллоидной) степенью дробления. Размер частиц дисперсной фазы составляет 1-100 нм. К коллоидным растворам относятся золи. Размер частиц в золях достаточно велик и составляет более половины длины световой волны, поэтому свет не может свободно проходить через них и подвергается большему или меньшему рассеиванию. Благодаря светорассеянию золи характеризуются феноменом Тиндаля, т.е. всегда, особенно в отраженном свете, кажутся опалесцирующими, мутными. В отличие от истинных растворов, золи

число падений и низкое осмотическое давление и, как следствие, высокой степенью лабильности.

Как известно, под влиянием незначительных причин, таких как прибавление воды и растворов электролитов, нагревание, механическое встряхивание, свет, повышение температуры, а иногда и вообще самопроизвольно коллоидные растворы подвергаются разрушению — коагуляции. При коагуляции частицы растворенного вещества укрупняются, золь сильно мутнеет, превращается в суспензию, а спустя некоторое время выпадает осадок — коагулянт. Даже при самых бережных условиях хранения золи имеют ограниченный срок существования. Особым случаем образования жидких коллоидных систем, состоящих в пограничной области между золями и суспензиями, являются тонкие мути, обозначаемые в фармацевтической практике особым термином — «турбидные микстуры» (от лат. *turbidus* — «мутный»). Наиболее типичными случаями образования тонких мутей являются случаи разведения водными растворами многих спиртовых настоек и некоторых жидких экстрактов, а также случаи разведения водными растворителями многих спиртовых растворов, особенно имеющих концентрацию, близкую к насыщенной. Спиртовые извлечения из растительного сырья, к числу которых относятся настойки и жидкие экстракты, часто содержат сложные комплексы разнообразных растворимых и нерастворимых в воде компонентов. К числу труднорастворимых или нерастворимых в воде экстрактивных веществ, характерных для многих настоек и жидких экстрактов, относятся эфирные масла, стеарины, воск, жиры, хлорофилл и т.д. В спиртовых средах эти вещества находятся в состоянии истинного раствора. При смешивании спиртовых настоек и многих жидких экстрактов с водой концентрация спирта понижается, растворимость водонерастворимых веществ уменьшается. И наконец, они выделяются из первичного раствора, образуя гетерогенные системы. В зависимости от количества замены одного

Число частиц в дисперсии (спирта в воде) происходит различно и приводит к образованию систем с различной степенью дисперсности — зелей, мутей, эмульсий. С технологической точки зрения желательно получить гетерогенные системы с возможно высокой степенью дисперсности водонерастворимых компонентов в жидкости.

Существуют две возможности образования дисперсных систем. Первая реализуется при постепенном прибавлении к первоначальному спиртовому раствору воды, вторая — при прибавлении первоначального спиртового раствора к значительному количеству воды. Первый случай характеризуется сравнительно медленным понижением концентрации спирта, поэтому раствор водонерастворимого вещества доводится до насыщения, а затем превращается в пересыщенный раствор, из которого начинается относительно медленное выделение водонерастворимых компонентов в виде нерастворимой фазы. В таком случае в результате изменения растворяющей способности растворителя происходит процесс, напоминающий относительно упорядоченную кристаллизацию. Новые порции выделяющегося вещества отмечаются преимущественно на поверхности ранее выделившихся частиц, играющих роль кристаллизационных центров. В результате образующиеся частицы дисперсной фазы увеличиваются до значительных размеров, превращаясь в довольно грубую, сравнительно быстро отслаивающуюся суспензию.

Во втором случае первоначальный спиртовой раствор, попадая в избыток водного растворителя, быстро им разбавляется. Также быстро выделяется нерастворимая фаза. В этом случае трудно предполагать упорядоченное выделение водонепроницаемого вещества, сходного с упорядоченной кристаллизацией. Частицам, попадающим в условия резкого перепада концентрации спирта, не остается времени для роста, и они выделяются в виде тончайшей коллоидной мути, тем более тонкой, чем

Численность нерастворимых выделений дисперсной фазы в новом растворителе, образовавшемся при смешении жидкостей.

С технологической точки зрения второй случай является наиболее приемлемым. Необходимо иметь в виду, что дальнейшая судьба нерастворимой фазы сильно зависит от состава раствора, в котором она образовалась. Так как в большинстве случаев водонерастворимые вещества, содержащиеся в спиртовых извлечениях из растительных материалов, обладают кислотным характером, щелочная реакция микстуры, содержащей, например, натрия гидрокарбонат, способствует возникновению дзета-потенциала нерастворимых частиц и оказывает стабилизирующее влияние. Таким же действием обладают многие углеводы и их производные (слизи, камеди), сапонины, глицерин и другие вещества, способствующие повышению гидрофильности поверхностного слоя водонерастворимых гранул и приводящие к их гидратации.

**Суспензии** — это дисперсные системы, которые состоят из раздробленного твердого вещества и жидкой фазы. Размер частиц в них колеблется от 0,1 до 10 мкм и более (грубодисперсные системы). Суспензии гетерогенны, но в отличие от коллоидных растворов — это мутные жидкости, частицы которых видны под обычным микроскопом и задерживаются даже крупнопористыми фильтрующими материалами. Суспензии склонны к седиментации — осаждению частиц дисперсной фазы.

**Эмульсии** представляют собой дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда представлены взаимонерастворимыми или мало-взаиморастворимыми жидкостями. Эмульсии относятся к грубодисперсным системам, в которых размер дисперсных частиц (капелек) колеблется в пределах от 1 до 50 мкм, но в некоторых случаях они бывают и более высокодисперсными.

Необходимо отметить, что между суспензиями, эмульсиями и золями нет резкой грани, как и между коллоидными и истинными растворами. Это

Чистое вещество бывает причиной затруднений, возникающих при регламентации отдельных прописей жидких лекарств (лекарственная пропись -это предписание, регламентирующее состав изготавливаемого лекарственного средства).

**Комбинированные дисперсные системы** включают экстракционные лекарственные формы (настои, отвары, слизи). В них действующие вещества, извлеченные водой из растительного сырья, могут находиться как в растворенном виде, так и в виде тонких суспензий и эмульсий. Кроме того, комбинированные дисперсные системы могут получаться в результате сочетаний веществ, по-разному распределяющихся в жидкой среде.

Применяя соответствующие технологические приемы (растворение, пептизацию, суспендирование или эмульгирование), входящее лекарственное вещество (твердое, жидкое, газообразное) может быть доведено до большей или меньшей степени дисперсности: от ионов и молекул до грубых частиц, различимых под микроскопом или невооруженным глазом. Это имеет большое значение для оказания лечебного воздействия лекарственного вещества на организм, что неоднократно подтверждено биофармацевтическими исследованиями.

### **Преимущества и недостатки жидких лекарственных форм**

Жидкие лекарственные формы, имея тысячелетнюю историю, по-прежнему находят широкое применение в современной медицинской практике, что обусловлено целым рядом преимуществ перед другими лекарственными формами:

- более быстрое всасывание и терапевтическое действие при приеме внутрь в сравнении с твердыми лекарственными формами (порошки, таблетки и др.), действие которых проявляется после растворения их в организме;



Чистые препараты и использование определенных технологических приемов (растворения, пептизации, суспендирования или эмульгирования) позволяет оптимизировать степень дисперсности частиц лекарственного вещества, находящегося в любом агрегатном состоянии, растворенного или равномерно распределенного в растворителе, что имеет большое значение для усиления лечебного действия лекарственного вещества на организм;

- большое разнообразие состава и способов применения;
- простота и удобство применения, особенно в педиатрии и гериатрической практике;
- возможность парентерального введения, что обеспечивает попадание лекарственного препарата в кровь, минуя печень;
- возможность введения лекарственного препарата человеку, находящемуся без сознания;
- снижение раздражающих свойств некоторых лекарственных веществ (бромидов, йодидов) в составе жидких лекарственных форм;
- возможность маскировки неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ, что особенно важно в детской практике;
- наиболее полное смягчительное и обволакивающее действие ряда лекарственных веществ при их применении в виде жидких лекарственных препаратов;
- некоторые лекарственные вещества (магния оксид, кальция карбонат, уголь, белая глина, висмута нитрат основной) лучше всего проявляют адсорбционное действие в виде тонких суспензий.

Вместе с тем жидкие лекарственные формы имеют и некоторые недостатки:

- растворы менее стабильны при хранении, так как лекарственные вещества в растворенном виде более реакционноспособны (легче подвергаются процессам гидролиза и окисления);

Чистые помещения и изолирующие технологии являются благоприятной средой для размножения микроорганизмов, что является причиной ограниченного срока хранения — не более 3 суток;

- жидкие лекарственные формы неудобны при транспортировке, они требуют специальной упаковки и достаточно большого времени для приготовления;
- жидкие лекарства уступают по точности дозирования другим лекарственным формам, так как большинство из них имеют весьма условные меры дозирования - ложки и капли.

Для устранения этих недостатков некоторые лекарственные формы, применяемые в жидком виде, выпускаются на заводах в виде дозированных форм (таблеток, сухих микстур, порошков), которые необходимо растворить в воде непосредственно перед употреблением.

Таким образом, жидкие лекарственные формы, которые широко распространены и востребованы на фармацевтическом рынке, благодаря своим достоинствам и в будущем имеют большие перспективы.

### **Общая характеристика, классификация и свойства суспензий**

**Суспензия** (*suspensium*) - это жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных в соответствующей жидкости. Суспензии состоят из дисперсионной среды (вода, растительные масла, глицерин и т.п.) и дисперсной фазы (частицы твердых лекарственных веществ, практически нерастворимых в данной жидкости). От коллоидных растворов суспензии отличаются большими размерами взвешенных частиц (более 0,1 мкм).



Характерным свойством суспензий является их оптическая неоднородность. Мутность является неотъемлемым внешним признаком суспензии и обуславливается наличием нерастворимых частиц, которые непроницаемы для световой волны. Степень мутности суспензий может быть весьма

различной и в значительной мере определяется концентрацией взвешенной фазы и степенью ее дисперсности, т.е. размером частиц.

*В зависимости от размера частиц дисперсной фазы различают тонкие (0,1—1 мкм) и грубые суспензии (более 1 мкм).*

*По характеру частиц дисперсной фазы различают два типа суспензий:*

1. Суспензии из поверхностно-лиофильных (легко смачиваемых) нерастворимых веществ, например водные суспензии белой глины, окиси магния, окиси цинка, крахмала и др.
2. Суспензии из поверхностно-лиофобных (трудно смачиваемых) нерастворимых веществ, например водные суспензии, содержащие камфору, серу, тальк, ментол и др.

Образование суспензий происходит в следующих случаях:

- если лекарственное вещество не растворяется в данной дисперсионной среде (например, окись магния и окись цинка нерастворимы в воде);
- при превышении предела растворимости лекарственного вещества в данной дисперсионной среде (например, гидрокортизон в концентрации выше 0,2%);
- в результате химического взаимодействия лекарственных веществ (например, при растворении бензилпенициллина в растворе новокаина образуется нерастворимая новокаиновая соль бензилпенициллина);
- при смешивании двух или нескольких растворителей с разной растворяющей способностью, что приводит к ухудшению условий

Чистые порошки и низкие концентрации (например, при разбавлении спиртовых растворов водой или водных растворов спиртом).

По способу применения суспензии делят на три группы:

- для внутреннего применения;
- для наружного применения;
- для парентерального применения.

В фармацевтической практике в форме суспензий чаще всего назначают вещества для внутреннего употребления — микстуры-суспензии. Пастообразные суспензии с вязкой дисперсионной средой (например, с вазелином) широко используются для наружного применения в качестве мазей. Взвешенные частицы часто являются компонентами примочек, составов для спринцеваний, полосканий, капель, линиментов и т. п. Суспензии для парентерального применения вводят в организм только внутримышечно. Инъекционный способ введения суспензии увеличивает период терапевтического действия лекарственного вещества.



Рис.11.2. Суспензия в медицине

С точки зрения эффективности действия суспензии занимают промежуточное положение между растворами и тонкими порошками. Чем меньше размер дисперсной фазы в суспензии, тем более (при прочих равных условиях) выражено ее терапевтическое действие.

У суспензий, как и у других лекарственных форм, имеются свои преимущества и недостатки. Суспензии как лекарственные формы имеют преимущество перед порошками и таблетками, так как твердые частицы в них более тонко диспергированы, поэтому поверхность их контакта с тканями увеличивается. Лекарственные вещества в виде суспензии оказывают пролонгированное действие на организм. По сравнению с истинными растворами, где лекарственные вещества находятся в форме ионов и молекул, при назначении суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества, находящиеся в виде мелких частиц.

Таким образом, к преимуществам суспензий следует отнести:

- более высокую дисперсность твердых веществ по сравнению с таблетками и порошками, что, в свою очередь, обеспечивает лучший терапевтический эффект;
- более быстрое проявление фармакологического действия (при размере частиц менее 10 мкм) по сравнению с твердыми лекарственными формами;
- выраженное пролонгированное действие по сравнению с фармацевтическими растворами;
- удобство приема;
- возможность корректирования вкуса и запаха, что имеет существенное значение в педиатрической практике;
- возможность отпуска в виде сухого полуфабриката, который впоследствии суспендируют в воде непосредственно перед употреблением (это позволяет хранить действующие вещества достаточно длительное время).

Недостатком суспензий является возможность гидролитического разложения лекарственного вещества при длительном взаимодействии с

дисперсией (в основном водной) средой, что проявляется в процессе их хранения.

Одной из важнейших особенностей суспензий является их седиментационная (кинетическая) и агрегативная неустойчивость, которая определяет способы изготовления, хранения и приема данной лекарственной формы. Для обеспечения высокой эффективности препарата суспензии должны обладать высокой агрегативной устойчивостью - способностью противостоять укрупнению частиц и образованию агломератов, кинетической устойчивостью - способностью противостоять оседанию частиц и сохранять равномерное распределение частиц по всему объему суспензии, а также иметь низкую скорость седиментации.

Суспензии являются кинетически неустойчивыми системами. По сравнению с истинными и коллоидными растворами частицы суспензий имеют довольно крупные размеры, и под воздействием силы тяжести они обладают способностью к седиментации, т.е. опускаются на дно или всплывают, в зависимости от относительной плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды. Седиментационная неустойчивость выявляется следующим образом:

- частицы при оседании не слипаются, в этом случае суспензия агрегативно устойчива, т.е. частицы ее устойчивы к слипанию - агрегации;
- частицы при оседании слипаются под воздействием молекулярных сил и образуют агрегаты (хлопья), в этом случае суспензия агрегативно неустойчива.

Седиментационная устойчивость в дисперсных системах характеризуется законом Стокса, который применим для монодисперсных систем, имеющих частицы сферической формы. В соответствии с законом Стокса, скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату радиуса

Число, равное отношению плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды, и обратно пропорциональна вязкости дисперсионной среды (11.4.1):

$$V = \frac{2r^2 g (\rho_{\text{т}} - \rho_{\text{ж}})}{9\mu} \quad (11.4.1)$$

где  $V$  — скорость оседания частиц, м/с;  $r$  — радиус частицы, м;  $g$  — ускорение свободного падения, м/с<sup>2</sup>;  $\rho_{\text{т}}$  — плотность дисперсной фазы, кг/м<sup>3</sup>;  $\rho_{\text{ж}}$  — плотность дисперсионной среды, кг/м<sup>3</sup>;  $\mu$  — динамическая вязкость дисперсионной среды, Па × с.

Устойчивость суспензий является величиной, обратной скорости седиментации. Поэтому, согласно закону Стокса, стойкость суспензионной взвеси тем больше, чем меньше размер частиц, чем ближе значения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды и чем выше вязкость дисперсионной среды. При применении закона Стокса к суспензиям нужно иметь в виду, что он описывает поведение идеальных дисперсных систем, содержащих частицы строго сферической формы, абсолютно твердые и гладкие, к тому же закон не учитывает явления, проходящие на границе раздела фаз. Следует учитывать, что закон Стокса неприменим при величине частиц меньше 0,5 мкм, так как в этом случае броуновское движение препятствует их слипанию. Кроме того, закон Стокса не учитывает величины смачиваемости гидрофильных или гидрофобных частиц, присутствующих в гетерогенной дисперсной системе. Несмотря на все эти ограничения, закон Стокса указывает на возможность изменения факторов, влияющих на устойчивость суспензий. Такими факторами прежде всего являются размер частиц дисперсной фазы и вязкость дисперсионной среды.

Для повышения седиментационной устойчивости суспензий применяются следующие методы:

- выбор дисперсионной среды с плотностью, равной или близкой к плотности лекарственного вещества;

лекарственного вещества;

- выбор дисперсионной среды с высокой вязкостью.

В условиях заводского производства выбор дисперсионной среды близкой по плотности к лекарственному веществу или с высокой вязкостью зачастую невозможен, так как состав лекарственного препарата строго регламентирован соответствующими нормативными документами — Государственной фармакопеей, техническими условиями и др. Обычно для повышения седиментационной устойчивости суспензий используется метод измельчения лекарственного вещества. Малый размер частиц лекарственного вещества обуславливает их большую удельную поверхность, что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии.

Агрегативная (конденсационная) устойчивость суспензий обеспечивается наличием на поверхности частиц лекарственного вещества электрических зарядов вследствие диссоциации, адсорбции ионов и пр. Это достигается добавлением в суспензию вспомогательных веществ — стабилизаторов, в качестве которых используются высокомолекулярные соединения (ВМС), поверхностно-активные вещества и др. Примерами ВМС, образующих растворы с высокой структурной вязкостью, являются: камеди, желатин и желатоза, крахмальный клейстер, пектины, альгинаты, поливинилпирролидон, эфиры целлюлозы. При изготовлении суспензий гидрофильных лекарственных веществ, способных к ограниченному набуханию в водных средах, в качестве стабилизаторов обычно применяют абрикосовую и аравийскую камеди, желатозу и другие вещества белковой природы.

При большом запасе поверхностной энергии в суспензиях может происходить процесс *флокуляции*, когда мелкие частицы, находящиеся во взвешенном состоянии в жидкой или газовой среде, образуют рыхлые хлопьевидные скопления - флокулы. При флокуляции вследствие



Число помешаний и прокатываний уменьшается седиментационная 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.

### Общая характеристика, классификация и свойства эмульсий

**Эмульсия** (*emulsium*) — однородная по внешнему виду жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одну или несколько ограниченно растворимых жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой. Эмульсия относится к микрогетерогенным системам, состоящим из дисперсной фазы и дисперсионной среды. Практически у всех эмульсий одна из фаз представлена водой или водным раствором, а другая -нерастворимой в воде органической жидкостью, называемой маслом, хотя иногда она не имеет ничего общего с жирами и маслами.

Эмульсии предназначены для внутреннего, наружного и парентерального применения. Различают два основных типа эмульсий:

- эмульсии первого рода (типа масло-вода),
- когда дисперсная фаза (масло или липофильная жидкость) в виде капелек распределена в водной дисперсионной среде;
- эмульсии второго рода (типа вода-масло), когда дисперсная фаза (вода или гидрофильная жидкость) в виде капелек распределена в масляной дисперсионной среде.

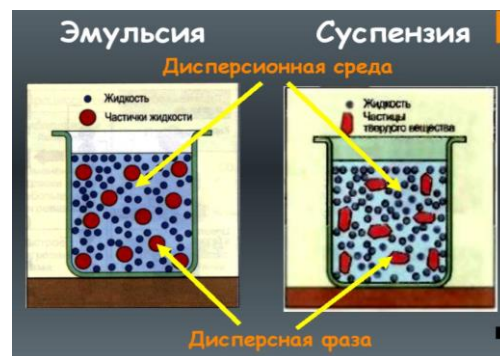


Рис.11.3. Различие суспензии и эмульсии

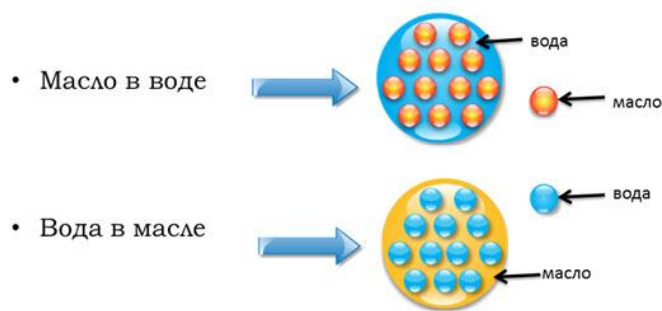


Рис.11.4.Виды эмульсий

Эмульсии первого рода называются прямыми, а второго рода - обратными. В фармацевтической практике тип эмульсии имеет существенное значение. *Эмульсии первого рода* легко смешиваются с водой и многими водными растворами, но не смешиваются с маслом, маслянистыми жидкостями или масляными растворами. Поэтому эти эмульсии при приеме внутрь быстро смешиваются с пищеварительным соком и легко усваиваются организмом. И напротив, подобно большинству водных жидкостей, прямые эмульсии плохо всасываются кожей. Таким образом, эмульсии типа масло-вода используются в основном для внутреннего применения.

*Эмульсии второго рода* легко смешиваются с маслом и другими неполярными жидкостями и практически не смешиваются с водой и большинством водных растворов. Эмульсии типа вода-масло в основном бывают вязкими (мазеобразными или еще более плотной консистенции). Обратные эмульсии ведут себя аналогично жиру - для их равномерного распределения в пищеварительном соке требуется дополнительное эмульгирование и длительное время. Эмульсии вода-масло при приеме внутрь усваиваются медленно и действуют слабее, и наоборот, при нанесении на кожу они легко проникают через эпидермис в подкожные ткани. Поэтому эмульсии типа вода-масло используются в основном для наружного применения.

Чистые эмульсии в зависимости от концентрации дисперсной фазы могут быть разбавленными и концентрированными. В разбавленных эмульсиях концентрация дисперсной фазы составляет от 0,01 до 0,1%. Они образуются, например, при приготовлении ароматных вод. Разбавленные эмульсии характеризуются большой устойчивостью, а очень разбавленные эмульсии (0,01%) сохраняют свою устойчивость даже без добавления стабилизаторов. В концентрированных эмульсиях содержание дисперсной фазы может достигать 75%. Поэтому получение стойких концентрированных эмульсий без применения поверхностно-активных веществ (ПАВ) невозможно. Для придания устойчивости такой эмульсии необходимо введение эмульгатора, а при ее изготовлении — использование специальных технологических приемов.

В фармацевтической практике под эмульсиями как лекарственной формой понимают только дисперсные системы типа масло-вода для внутреннего употребления. Вместе с тем с физико-химической точки зрения к эмульсиям относятся многие другие лекарственные формы, например некоторые линимены, мази, суппозитории, дезинфицирующие жидкости и др. В этом случае эмульсии чаще всего представляют собой дисперсные системы типа вода-масло.



Рис.11.5. Эмульсии в медицине

Применение лекарственных веществ в виде эмульсий позволяет совмещать в одной лекарственной форме несмешивающиеся жидкости,

маскировать и смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку некоторых лекарственных веществ, вводить в состав лекарства нерастворимые лекарственные вещества. Кроме того, масла в виде эмульсий лучше усваиваются в организме, так как всасывание масел в желудочно-кишечном тракте происходит только в присутствии ПАВ, способных их эмульгировать. К недостаткам эмульсий следует отнести их малую устойчивость, необходимость использования эмульгаторов и длительность приготовления.

Для внутреннего употребления в основном применяют концентрированные эмульсии, т.е. содержащие более 1% дисперсной фазы. Их характерной особенностью является малая устойчивость — расслоение происходит сразу после прекращения механического воздействия.

Различают несколько видов неустойчивости эмульсий:

- *термодинамическая неустойчивость* — свойственна эмульсиям как дисперсным системам со значительной поверхностью раздела фаз, обладающей избытком свободной энергии. При этом выделяются отдельные фазы эмульсии. При слиянии отдельных капель дисперсной фазы в более крупные образования наблюдается флуктуация, а соединение всех укрупненных капель в одну большую является коалесценцией;
- *кинетическая неустойчивость* — может проявляться в виде осаждения частиц дисперсной фазы (седиментации) или их всплывания под влиянием силы тяжести согласно закону Стокса;
- *обращение (инверсия) фаз* — изменение состояния эмульсии от типа масло-вода в тип вода-масло или наоборот.

Для обеспечения устойчивости эмульсий необходимо вводить вещества, препятствующие слиянию капелек дисперсной фазы - *эмульгаторы*, которые обладают поверхностно-активным действием и способствуют достаточно

числа, поэтому сохраняется равномерное распределение дисперсной фазы в дисперсионной среде.

### **Эмульгаторы, их классификация и свойства**

Действие эмульгаторов основано на том, что ПАВ способны снижать энергию, необходимую для создания свободной поверхности раздела фаз. Концентрируясь на поверхности раздела смешивающихся фаз, ПАВ снижают межфазное поверхностное натяжение и обеспечивают длительную стабильность композиции.

Необходимо отметить, что молекулы эмульгатора располагаются на границе фаз особым образом: полярной частью к водной фазе, а неполярной - к маслу. При этом тип образующейся эмульсии определяется свойствами эмульгатора. Если эмульгатор лучше растворяется в воде, чем в масле, то вода является дисперсионной средой, а масло - дисперсной фазой (эмульсия типа масло-вода). В случае лучшей растворимости эмульгатора в масле образуется эмульсия типа вода-масло.

Способность эмульгаторов к стабилизации эмульсий характеризуется специальным числом - гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ), т.е. соотношением между гидрофильной и гидрофобной частью молекулы. Если в эмульгаторе преобладают гидрофильные группы, его ГЛБ будет иметь высокое значение (в пределах 8—17). Такой эмульгатор растворим в воде, поэтому образуемая им эмульсия будет типа масло-вода. Наоборот, малорастворимый в воде эмульгатор с низким значением ГЛБ (в пределах 3—6) образует эмульсию типа вода-масло. Если в молекуле содержится примерно одинаковое количество гидрофильных и гидрофобных частей, то эмульгатор способен образовывать эмульсии обоих типов.

К эмульгаторам предъявляется ряд требований, среди которых способность к снижению поверхностного натяжения, отсутствие

Число взаимодействий с лекарственными веществами и фармакологическая индифферентность.

Существует несколько классификаций эмульгаторов.

По химической природе эмульгаторы делятся на три класса: высокомолекулярные соединения, неорганические вещества и вещества с дифильным строением молекул.

По способу получения эмульгаторы могут быть синтетическими, полусинтетическими и природными. В свою очередь, природные эмульгаторы подразделяются на эмульгаторы животного и растительного происхождения.

По типу образуемых эмульсий эмульгаторы делятся на:

- гидрофильные, образующие эмульсии типа масло-вода (белки, камеди, крахмал, декстрин, агар-агар, сапонины, танин,
- многие растительные экстракты, соли желчных кислот, щелочные мыла, лецитин, твины, поливинилпирролидон, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и др.);
- гидрофобные, образующие эмульсии типа вода—масло (мыла двух- и трехвалентных металлов, стерины, смоляные мыла, амиды жирных кислот, высокомолекулярные одноатомные спирты и др.).

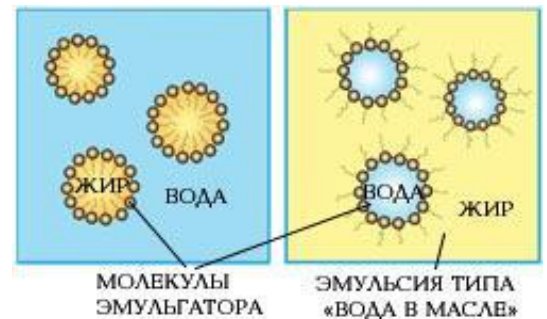


Рис.11.6. Молекулы эмульгатора

По механизму действия эмульгаторы можно подразделить на три группы:

- поверхностно-активные вещества, которые стабилизируют эмульсии за счет резкого уменьшения поверхностного натяжения на границе раздела фаз;
- гелеобразователи, которые стабилизируют эмульсии путем образования прочных адсорбционных пленок на межфазной границе;

применяемых в фармацевтической технологии, относятся к последнему типу.

*По медицинскому назначению* эмульгаторы делят на две группы:

- эмульгаторы, используемые в эмульсиях для наружного применения (лиофильные эмульгаторы, щелочные мыла, соли нафтеновых кислот, агар- агар, трагакант, казеин и казеинаты);
- эмульгаторы, используемые в эмульсиях для внутреннего применения (лецитин, растительные экстракты, камеди, пектиновые вещества, целлюлоза и ее производные, твины, спены, желатин и желатоза, яичный желток).

*По молекулярной структуре и свойствам* все эмульгаторы могут быть разделены на ионогенные и неионогенные. *Ионогенные эмульгаторы* представляют собой ПАВ, способные диссоциировать в водных растворах. Они могут быть:

- анионактивными (гидрофильная часть молекулы несет отрицательный заряд), из этой группы наиболее часто используются мыла и натриевые соли сульфэфиров высших жирных кислот (лаурилсульфат натрия);
- катионактивными (гидрофильная часть молекулы несет положительный заряд), среди которых наиболее востребованными являются соли четвертичных аммониевых и пиридиновых соединений. Эти эмульгаторы обладают еще и бактерицидным действием, поэтому их рекомендуют включать в состав эмульсий также в качестве консервантов и антисептиков;
- амфолитными (амфотерными), которые в зависимости от pH раствора проявляют свойства анионактивных или катионактивных ПАВ. Амфолитные ПАВ также обладают бактерицидным действием и имеют ряд преимуществ по сравнению с катионактивными

Чистые полярные эмульгаторы являются малотоксичными, действуют на бактерии, грибы и некоторые вирусы, не утрачивают активности в присутствии жира и белка, и др. К этой группе эмульгаторов относятся белки, желатин, казеин и др.

*Неионогенные эмульгаторы* представляют собой вещества, молекулы которых не диссоциируют в водных растворах. К ним относятся холестерин, лецитин, бетаин, твины, жирные спирты, целлюлоза и ее производные, пектиновые вещества и др. В настоящее время неионогенные ПАВ широко применяются для получения эмульсий в фармацевтическом производстве. Они не оказывают раздражающего действия, повышают резорбцию лекарственных препаратов, устойчивы к воздействию кислот, щелочей и солей, хорошо смешиваются с органическими растворителями и совместимы с большинством лекарственных веществ.

### **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



Чистые вещества в аэрозольных технологиях являются растворителями, что в течение некоторого времени 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



Рис.11.7. Процесс растворения веществ

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, полярность молекул которых, а следовательно, и энергия межмолекулярных дисперсионных взаимодействий резко различаются.

При отсутствии химических взаимодействий растворимость максимальна в тех растворителях, межмолекулярное поле которых по

молекулярному полю растворенного вещества. Для полярных жидких веществ интенсивность поля частиц пропорциональна диэлектрической постоянной.

Диэлектрическая постоянная воды равна 80,4 (при 20°C). 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

Чистые вещества и изолированные соединения, относительная молекулярная масса, размер и формы молекулы и другие факторы. Например, дихлорэтан (диэлектрическая постоянная которого равна 10,4) практически нерастворим в воде, тогда как диэтиловый эфир, имеющий диэлектрическую постоянную 4,3 растворим в воде при 20°C 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 ограниченных 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

Чистые вещества и более чистые вещества (в том числе и растворы) 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  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , давление  $1\text{ атм.}$ ), растворяется в одном объеме жидкости при данной температуре и парциальном давлении газа  $1\text{ атм.}$  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

Число помещенных в изоляторные ячейки именной растворяющей способности. Это означает, что данное количество растворителя может растворить лекарственное вещество в количествах, не превышающих определенного предела.

***Растворимость вещества называется количество его, выраженное в граммах, насыщающее 100 г растворителя.***

Сведения о

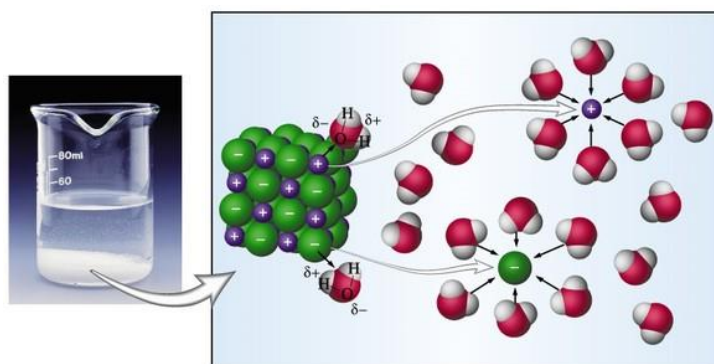


Рис.11.8. Процесс растворения веществ

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 увеличивается с повышением температуры. Однако бывают исключения (например, соли

Чистые вещества и соединения. Некоторые лекарственные вещества могут растворяться медленно (хотя и растворяются в значительных концентрациях). С целью ускорения растворения таких веществ прибегают к простым (нагреванию, предварительному измельчению растворимого вещества, перемешиванию смеси) или более сложным приемам (использованию со-растворителей или гидротропных веществ, комплексообразованию, солюбилизации и др.). Наиболее часто для повышения растворимости используется **солюбилизация** - 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.

Чистые помеще<sup>2</sup>ния и изоля<sup>М</sup>торы<sup>е</sup> моле<sup>к</sup>улы растворите<sup>л</sup>я

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 протекают мгновенно или достаточно быстро и имеют кинетический характер (механизм химических реакций). Из этого следует, что в основном скорость растворения зависит от диффузионных процессов.

### **Механизмы и типы растворения**

Впервые диффузионный механизм растворения описал А.Н. Шукарев в 1896 г. По этому уравнению скорость процесса зависит от разности





Числа полярности жидкостей и твердых тел для орбции измельчен

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 междипольное взаимодействие. Это приводит к

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.

### 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 рубашками. 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.

Чистые полимерные и изоляционные материалы 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.

## Теория гидратации

Чистые помещают в изолированные 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 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, 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.



Рис.11.8. Процесс растворения веществ

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 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

Чистота конвекции и турбулентности и замедляется молекулярная диффузия в жидкой среде для конвективный и турбулентный массоперенос. Интенсивное перемешивание уменьшает толщину диффузионного пограничного слоя.

## РАЗДЕЛ 12. ФИЛЬТРОВАНИЕ РАСТВОРОВ

### 12.1. Теория фильтрации 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:

$$Q = F \cdot z \cdot \pi \cdot r \cdot \Delta P \cdot \tau / 8 \cdot \eta \cdot l \cdot \alpha \quad (12.1)$$

,где

Чистые помещения в фармацевтической промышленности.  $F$  - поверхность фильтра,  $m^2$ ;  $z$  - число капилляров на  $1 m^2$ ;  $r$  - средний радиус капилляров,  $m$ ;  $\Delta P$  - разность давлений по обе стороны фильтрующей перегородки (или перепад давлений на концах капилляров),  $n/m^2$ ;  $\tau$  - длительность фильтрования, сек;  $\eta$  - абсолютная вязкость жидкой фазы в  $n/c \cdot m^2$ ;

$l$  - средняя длина капилляров,  $m^2$ ;  $\alpha$  - поправочный коэффициент на кривизну капилляров;  $Q$  - объем фильтрата,  $m^3$ .

Иначе, объем профильтрованной жидкости прямо пропорционален поверхности фильтра ( $F$ ), пористости ( $r, z$ ), перепаду давлений ( $\Delta P$ ), длительности фильтрования ( $\tau$ ) и обратно пропорционален вязкости жидкости, толщине фильтрующей перегородки и кривизны капилляров. Из уравнения Пуазейля выводится уравнение скорости фильтрования ( $V$ ), которая определяется количеством жидкости, прошедшей через единицу поверхности за единицу времени.

$$V = Q / F \cdot \tau \quad (12.2.)$$

После преобразования уравнения Пуазейля оно приобретает вид:

$$V = \Delta P / R_{\text{осадка}} + R_{\text{перегородки}} \quad (12.3)$$

где  $R$  – сопротивление движению жидкости. Из этого уравнения следует ряд практических рекомендаций для рационального проведения процесса фильтрования. А именно, для увеличения разности давлений над и под перегородкой создают либо повышенное давление над фильтрующей перегородкой, либо разрежение под ней.

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



числа прохода и фильтрации, сопротивление осадка на фильтре, сопротивление 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, рН 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.

### **Механизм фильтрования**

Отделение твердых частиц от жидкости при помощи фильтровальной перегородки является сложным процессом. Для такого отделения нет необходимости применять перегородку с порами, средний размер которых меньше среднего размера твердых частиц. Установлено, что твердые частицы успешно задерживаются порами большего размера, чем средний

Частицы, размер которых больше, чем диаметр пор, задерживаются на поверхности перегородки. Твердые частицы, увлекаемые потоком

жидкости к фильтровальной перегородке, попадают в различные условия.

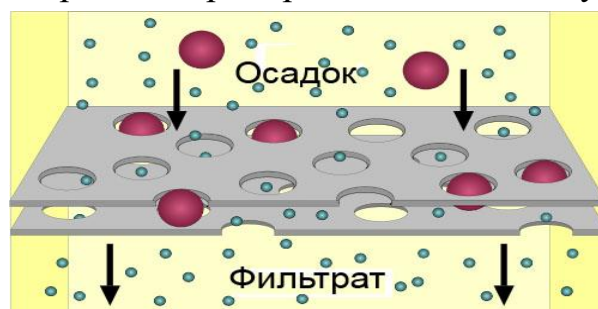
Наиболее простой случай, когда частица задерживается на поверхности перегородки, имея размер больше, чем начальное сечение пор. Если размер частицы меньше размера капилляра в самом узком сечении, то:

- частица может пройти через перегородку вместе с фильтратом;
- частица может задержаться внутри перегородки в результате адсорбции на стенках поры;
- частица может задержаться за счет механического торможения на месте извилины поры.

Мутность фильтра в начале фильтрования объясняется прониканием твердых частиц через поры фильтровальной перегородки. Фильтрат становится прозрачным, когда перегородка приобретает достаточную задерживающую способность.

*Таким образом, фильтрование происходит по двум механизмам:*

- за счет образования осадка, так как



твердые частицы почти не проникают внутрь пор и остаются на поверхности перегородки (шламовый тип фильтрования);

- за счет закупоривания пор (закупорочный тип фильтрования); при этом осадок почти не образуется, так как частицы задерживаются внутри пор. На практике эти два типа фильтрования сочетаются (смешанный тип фильтрования).

Факторы, влияющие на объем фильтрата и, следовательно, на скорость фильтрования разделяются на:

- гидродинамические;
- физико-химические.

Рис.12.1. Процесс фильтрование

**Гидродинамические факторы** – это пористость фильтрующей перегородки, площадь её поверхности, разность давлений по обе стороны перегородки и другие факторы, учитывающиеся в уравнение Пуазеля.

**Физико-химические факторы** – это степень коагуляции или пептизации взвешенных частиц; содержание в твердой фазе смолистых, коллоидных примесей; влияние двойного электрического слоя, возникающего на границе твердой и жидкой фаз; наличие сольватной оболочки вокруг твердых частиц и т.д. Влияние физико-химических факторов, тесно связанных с поверхностными явлениями на границе раздела фаз, становится заметно при небольших размерах твердых частиц, что как раз и наблюдается в фармацевтических растворах, подлежащих фильтрованию.

### **Методы фильтрования**

В зависимости от размера удаляемых частиц и цели фильтрования различают следующие методы фильтрования:

1. Грубая фильтрация – для отделения частиц размером 50 мкм и более;
2. Тонкая фильтрация – обеспечивает удаление частиц размером 1-50 мкм.
3. Стерильная фильтрация (микрофильтрация) применяется для удаления частиц и микробов размеров 5-0,05 мкм. В этой разновидности иногда выделяют ультрафильтрацию для удаления пирогенов и других частиц размером 0,1-0,001 мкм. Речь о стерильной фильтрации пойдет в теме: “Инъекционные лекарственные формы”.

Все аппараты для фильтрования в промышленности называются фильтрами; основная рабочая часть их – фильтровальные перегородки.

### **Характеристика фильтровальных перегородок**

#### **Требования:**

- должны хорошо задерживать твердые частицы;
- иметь небольшое гидравлическое сопротивление потоку фильтрата;

- обладать устойчивостью к химическому воздействию разделяемых фаз;
- не набухать в жидкой среде;
- иметь достаточную механическую прочность;
- обладать теплостойкостью при температуре фильтрования;
- быть доступными и дешевыми.

**Классифицируют** фильтровальные перегородки по разным признакам.

### 1. По материалам, из которых они изготовлены:

- хлопчатобумажные;
- шерстяные;
- синтетические;
- стеклянные;
- керамические;
- металлические;
- металлокерамические.

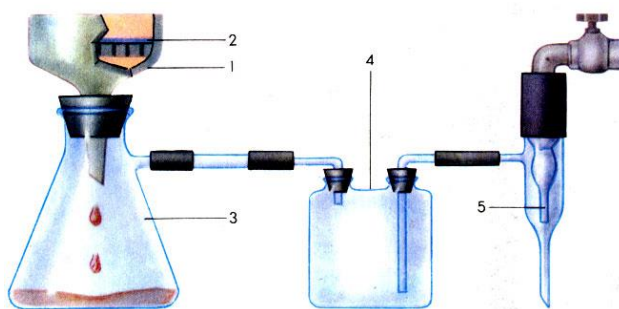


Рис.12.2. Керамический фильтр

Такая классификация удобна при выборе перегородки, с определенной способностью противостоять действию химически агрессивных сред.

### 2. По структуре:

- гибкие;
- негибкие.

Гибкие перегородки могут быть металлическими и неметаллическими, а также состоять из смешанных материалов. Негибкие перегородки могут быть жесткими и нежесткими.

### 3. По физическим свойствам:

- сжимаемые;
- несжимаемые;
- зернистые.

Чистые помещаемые перегородки изготавливаются из х/б тканей, синтетических волокон и другого рыхлого материала, способного уплотняться под давлением.

Несжимаемые перегородки выпускаются в виде дисков, патронов, изготавливаемых из стекла, керамики, металлокерамик и т.д. Они не уплотняются под давлением, обладают большой плотностью, высокой производительностью.

Зернистые перегородки – это слой свободно насыпанного песка, кварцевого песка, угля, силикагеля и др. в специальных приспособлениях.

4. По принципу работы делят на фильтры, работающие:

- при атмосферном давлении;
- при разрежении (вакууме);
- при избыточном давлении.

Фильтры, работающие при атмосферном давлении (или под давлением столба жидкости) могут работать в двух режимах.

а) Давление создается жидкостью, которая находится непосредственно на фильтрующей перегородки. Это фильтрующие воронки, стеклянные фильтры, фильтры-мешки, фильтры – отстойники. Последние представляют собой цилиндрическую емкость с решетчатым ложным дном, на которое укладывают фильтровальный материал. Фильтрат выводится, через придонный патрубок.

б) Давление создается фильтруемой жидкостью, которая подается из напорного бака в регулятор уровня, поддерживаемого на постоянной высоте.

5. Аппараты для фильтрования

Фильтры, работающие под разрежением – нутч-фильтры.

Нутч – фильтры удобны в тех случаях, когда необходимо получить чистые промытые осадки. Нецелесообразно применять эти фильтры для жидкостей со слизистыми осадками, эфирные и спиртовые извлечения и

Число отверстий, так как эфир и атомы при разрезении быстрее испаряются, отсасываются в вакуумную линию и попадают в атмосферу.

Фильтры, работающие под избыточным давлением – друк – фильтры. Перепад давлений значительно больше, чем в нутч-фильтрах и может составлять от 2 до 12 атм. Эти фильтры простые по устройству, высоко производительны, позволяют фильтровать вязкие, легколетучие и с большим удельным сопротивлением осадка жидкости. Однако, для выгрузки осадка необходимо снимать верхнюю часть фильтра и собирать его вручную.

**Рамный фильтр** – пресс состоит из ряда чередующихся пустотелых рам и плит, имеющих с обеих сторон рифления и желоба. Каждая рама и плита разделены фильтровальной тканью. Число рам и плит подбирают, исходя из производительности, количества и назначения осадка, в пределах 10-60 шт. Фильтрацию проводят под давлением 12 атм. Фильтр – прессы обладают высокой производительностью, в них получают хорошо промытые осадки и осветленный фильтрат, имеют все преимущества друк-фильтров. Однако, для фильтрования следует применять очень прочные материалы. (рис.12.2.)

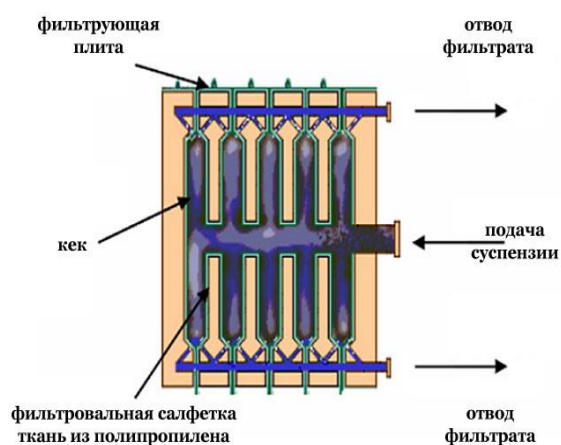


Рис. 12.3 Рамный фильтр

**Фильтр-“Грибок”** может работать и под вакуумом и при избыточном давлении. Фильтровальная установка состоит из емкости для фильтруемой жидкости; фильтра “Грибок” в виде воронки, на которую закрепляется

числа фильтрующей ткани (вата, марля, бумага, бельтинг и др.); ресивера, сборника фильтрата, вакуумного насоса.

Таким образом,

фильтрование является

важным в

технологическом смысле

процессом. Оно

используется или

самостоятельно, или

может быть неотъемлемой

частью схемы производства

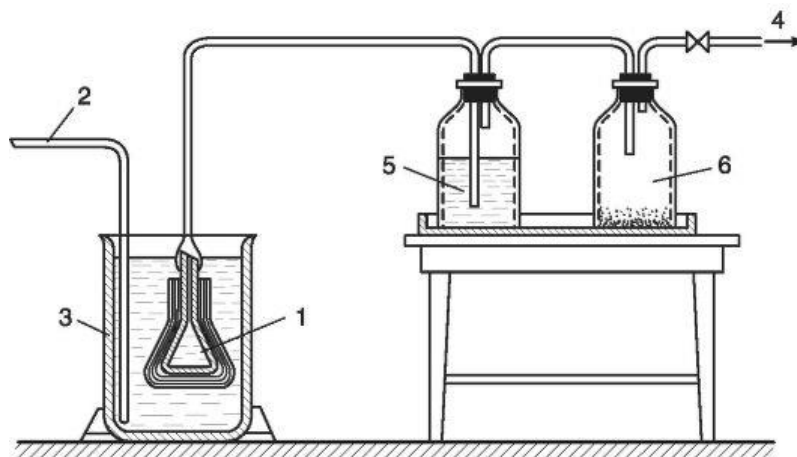


Рис.12.4. Фильтр «Грибок»

такой фармацевтической продукции как растворы, Экстракционные препараты, очищенные осадки и др. Качество указанной продукции зависит от правильно подобранных аппаратов для фильтрования, фильтровальных материалов, скорости фильтрования, соотношения твердой и жидкой фаз, структуры твердой фазы и ее поверхностных свойств.

## РАЗДЕЛ 13. МАССАОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ

### 13.1. Теория экстрагирования

Экстракционные препараты — настои, отвары, настойки и экстракты — представляют собой извлечения из лекарственного растительного сырья и по своей природе относятся к галеновым препаратам, которые необходимо рассматривать как специфическую группу лекарственных средств, поскольку данные препараты не являются индивидуальными веществами, а представляют собой комплексы веществ более или менее сложного состава. В растительном материале содержится комплекс химических соединений, который включает:

Чистые по действию соединения — соединения, оказывающие фармакологическое действие на организм человека или животного (соединения, оказывающие положительный эффект, называют лекарственными веществами, а отрицательный - вредно действующими веществами);

- *балластные вещества* — соединения, не оказывающие фармакологического действия, например клетчатка, стеарины, протеины;
- *сопутствующие вещества* — соединения, улучшающие действия лекарственных веществ, например пектины, камеди и др.

В основе технологии получения всех экстракционных препаратов лежит процесс экстракции. Экстрагирование проводят с целью отделения лекарственных веществ от балластных и вредно действующих. Поэтому, прежде чем приступить к описанию экстракционных препаратов и технологии их производства, рассмотрим теоретические основы процесса экстрагирования.

Процесс экстрагирования относится к массообменным процессам, в которых массопередача происходит в системах твердое тело-жидкость или жидкость- жидкость. В производстве экстракционных лекарственных препаратов наиболее распространена экстракция в системе твердое тело-жидкость, при этом экстракция в системе жидкость - жидкость применяется при очистке вытяжек, полученных из лекарственного сырья, а также для выделения индивидуальных веществ. Экстрагирование включает ряд отдельных процессов, протекающих часто одновременно, таких как: диффузия, осмос, диализ, растворение и десорбция веществ, находящихся в растительном материале.

**Диффузия** (лат.*diffusio*— распространение, растекание, рассеивание) — процесс взаимного проникновения молекул одного вещества между молекулами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию их



численности молекул по всему занимаемому объему. При этом перенос вещества происходит из области с высокой концентрацией в область с низкой концентрацией (против градиента концентрации) до достижения равновесной концентрации (рис.13.1.1.). Диффузия бывает молекулярной и конвективной.

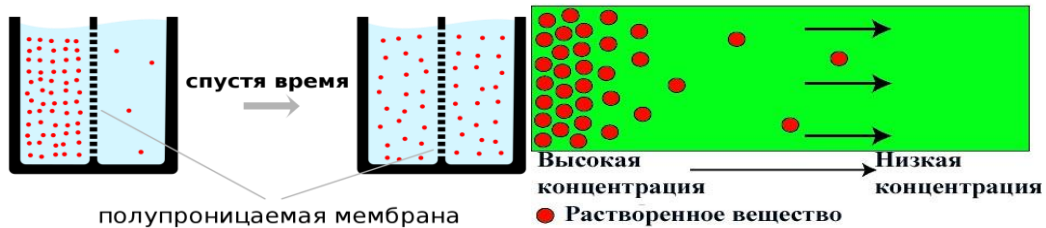


Рис.13.1. Процесс диффузии

*Молекулярная диффузия* — это процесс переноса вещества за счет хаотичного движения молекул в неподвижной среде. Она характеризуется коэффициентом молекулярной диффузии  $D$ , который определяют по уравнению Эйнштейна:

$$D = \frac{RT}{N_0} \times \frac{1}{6\pi\eta r} \quad (13.1)$$

где  $R$  — универсальная газовая постоянная, равная 8,32 Дж/(град · моль);  $N_0$  — число Авогадро, равное  $6,022 \cdot 10^{23}$  моль<sup>-1</sup>;  $T$  — абсолютная температура, К;  $\eta$  — вязкость среды, Н/(с · м<sup>2</sup>);  $r$  — эквивалентный радиус диффундирующих частиц, м;  $k$  — постоянная Больцмана, Дж/град.

Коэффициент молекулярной диффузии характеризует способность вещества проникать вследствие диффузии в неподвижную среду и, как видно из уравнения, увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды и размера диффундирующих частиц (молекул) вещества.

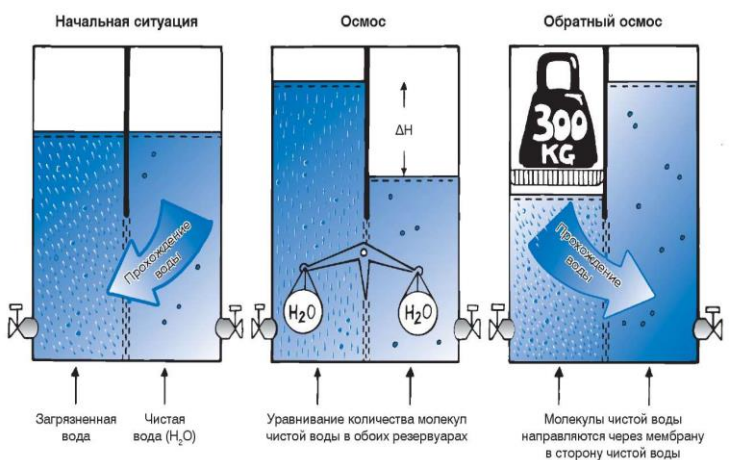
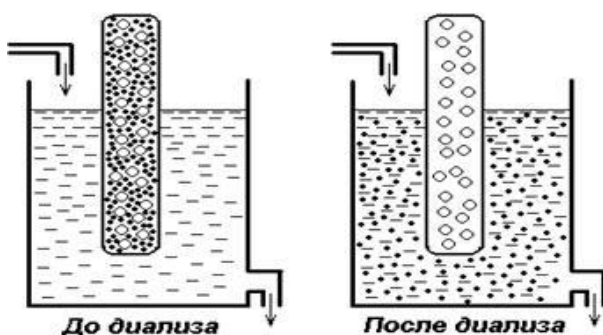
*Конвективная диффузия* — это процесс переноса вещества не только вследствие молекулярного движения, но и механически, путем перемещения

Число оборотов и количество объемов жидкой фазы под влиянием циркуляции, пульсации, разницы температур, давлений и т.д. Таким образом, конвективная диффузия бывает *естественной* (свободной) — происходящей за счет разности плотностей экстрагента и раствора, изменения температуры и т.д., и *принудительной* — возникающей при перемешивании мешалками, насосами, вибрацией и др. Скорость конвективной диффузии в  $10^{12}$  раз выше молекулярной, поэтому конвективная диффузия способствует интенсификации процесса массообмена.

**Осмоз** (от греч. *osmos* — толчок, давление) — самопроизвольный переход вещества через полупроницаемую перегородку (мембрану), разделяющую два раствора различной концентрации или раствор и чистый растворитель.

В растительном сырье роль полупроницаемой мембраны играет протоплазма. Благодаря явлению осмоса растворитель проникает в растительную клетку, при этом растворенные вещества не могут пройти через перегородку в обратном направлении (рис.13.2.).

**Диализ** (от греч. *dialysis* — разложение, отделение) — удаление из коллоидных систем и растворов высокомолекулярных соединений примесей низкомолекулярных веществ с помощью мембран (пористых перегородок) которые пропускают малые молекулы и ионы, но задерживают коллоидные частицы и макромолекулы. Через клеточную оболочку проходят только вещества в молекулярно-ионном состоянии, а коллоиды остаются преимущественно в растительном сырье (рис.13.1.3).



ускоряется в постоянном

**Растворение.** Для того чтобы из растительного сырья извлечь лекарственные вещества, они должны быть предварительно растворены. Следовательно, экстрагент подбирают таким образом, чтобы при проникновении его в клетку извлекаемые вещества растворялись в нем.

**Десорбция.** В ряде случаев растворенные вещества могут сорбироваться нерастворенным растительным материалом. Это явление называется десорбцией, и в этом случае

Рис.13.2. Осмос

требуется смена состава экстрагента.

*Особенности экстрагирования из растительного сырья с клеточной структурой*

Рис.13.3. Диализ

Особенности извлечения биологически активных веществ из

материалов с клеточной структурой связаны с тем, что физиологическое состояние клеточной стенки может быть различным. Так, живая растительная клетка имеет пристеночный слой протоплазмы определенной толщины. Протоплазма, как уже говорилось, играет роль полупроницаемой мембраны, отделяющей раствор внутри клетки (клеточный сок) от жидкости вне клетки и не пропускающей наружу вещества, растворенные в клеточном соке. В данном случае возникает лишь явление осмоса — экстрагент проникает внутрь клетки. В случае гибели клетки клеточная стенка теряет свойство полупроницаемой мембраны и начинает пропускать растворенные вещества как в клетку, так и из нее (диализ). Клеточная стенка приобретает свойства пористой перегородки, через которую могут диффундировать биологически активные вещества, молекулы которых не превышают размеров пор. Подавляющее большинство экстракционных препаратов получают из высушенного растительного сырья. В случае получения препаратов из свежих растений клетки умерщвляют этиловым спиртом. Он

Число Рейнольдса  $Re$  очень мало ( $Re < 1$ ). В случае соприкосновения с растительной клеткой обезвоживает ее, вызывая плазмолиз — разрушение протоплазмы.

В процессе экстрагирования происходит массопередача, которая характеризуется переходом веществ из одной фазы (сырья) в другую фазу (экстрагент). Массопередача из сырья с клеточной структурой — это сложный процесс, в котором можно выделить три основные стадии:

- внутренняя диффузия, включающая все явления переноса веществ внутри частиц сырья;
- перенос вещества в пределах диффузионного пограничного слоя;
- перенос вещества движущимся экстрагентом (конвективная диффузия).

На первой стадии экстрагирование из обезвоженного сырья с клеточной структурой начинается с проникновения экстрагента в материал, смачивания веществ, находящихся внутри клетки, их растворения и десорбции. Далее следует молекулярный перенос растворенных веществ вначале в экстрагент, находящийся в межклеточном пространстве, затем в экстрагент, заполняющий микро- и макротрещины, и, наконец, на поверхность частиц материала.

На поверхности кусочков растительного сырья существует тонкий слой экстрагента, называемый диффузионным пограничным слоем, в пределах которого перенос веществ осуществляется по закону свободной диффузии (описывается первым законом Фика).

Пограничный диффузионный слой оказывает большое сопротивление дальнейшему переносу экстрагируемых веществ в экстрагент. Толщина пограничного слоя зависит от гидродинамических условий протекания процесса: чем интенсивнее перемешивание экстрагента, тем тоньше слой.

На третьей стадии процесса экстрагирования перенос действующих веществ осуществляется за счет конвективной диффузии.

На скорость и количество извлечения веществ влияет много факторов, основные из которых:

- *Молекулярный вес извлекаемого вещества.* Вещества с низким молекулярным весом будут экстрагироваться первыми. С увеличением времени экстрагирования в экстракт начинают диффундировать вещества с большим молекулярным весом.
- *Гидродинамические условия.* Процесс экстракции в условиях перемешивания и движения растворителя протекает интенсивнее, чем при простом настаивании, что связано с уменьшением диффузионного пограничного слоя и наличия явления конвективной диффузии.
- *Поверхность раздела фаз.* Чем выше степень измельчения сырья, тем больше поверхность раздела фаз. Однако при чрезмерно тонком измельчении сырье может слеживаться, а при содержании в нем слизистых веществ может происходить их выход на поверхность частиц сырья. Это затрудняет проникновение экстрагента через слой материала. Кроме того, чрезмерное измельчение растительного сырья приводит к увеличению количества разрушенных клеток, и, как следствие, происходит вымывание доли сопутствующих балластных веществ, загрязняющих экстракт. Очень мелкие частицы делают продукт мутным, плохо поддающимся осветлению и фильтрации. Рекомендуемая степень измельчения растительного сырья регулируется фармацевтическими статьями.
- *Разность концентраций извлекаемых веществ в растительном сырье и в экстрагенте.* Чем она выше, тем выше движущая сила и тем быстрее происходит массоперенос. Поэтому в промышленных условиях стараются поддерживать высокую разность концентраций.
- *Время экстрагирования.* Продолжительность экстрагирования стараются сократить, чтобы избежать загрязнения вытяжек сопутствующими высокомолекулярными веществами.

Чистые помеща... Вязкость экстрагента. Менее вязкие растворы обладают большей

диффузионной способностью. Перспективными в этом отношении являются сжиженные газы, а также сверхкритические флюиды. Для уменьшения вязкости экстрагента в случае экстракции растительными маслами используют подогрев.

- *Температура.* Повышение температуры ускоряет процесс экстрагирования, но такой прием применяют при использовании в качестве экстрагента воды или растительных масел. Экстракция спиртами и эфирами проводится при комнатной температуре вследствие повышения потерь экстрагента. Другими ограничениями являются термолабильность извлекаемых веществ, клейстеризация крахмала и пептизация веществ.

" *Добавление поверхностно-активных веществ.* Добавки ПАВ снижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз, улучшая смачиваемость содержимого клетки и облегчая проникновение экстрагента.

- *Экстрагент.* Для полноты извлечения действующих веществ и максимальной скорости экстрагирования к экстрагенту предъявляют следующие требования: селективность, химическая и фармацевтическая индифферентность, малая токсичность, доступность.
- *Воздействие вибрации, пульсации, измельчения и деформации сырья в среде экстрагента.* Использование методов экстрагирования, в которых имеют место вибрации, пульсации, измельчения и деформации сырья в среде экстрагента, позволяет значительно увеличить скорость и полноту экстрагирования из сырья.

## Требования к экстрагентам

Чистые помещения и изобретённые технологии. Экстрагент играет особо важную роль в процессе экстракции биологически активных веществ. Он должен обладать способностью проникать через стенки клетки и избирательно растворять внутри клетки биологически активные вещества, которым необходимо после этого пройти через различные твердые оболочки и выйти за пределы растительного материала. Поэтому к экстрагентам предъявляются определённые требования, вытекающие из специфических особенностей фармацевтического производства. Экстрагент должен обладать:

- избирательностью, т.е. максимально растворять лекарственные вещества и минимально - балластные вещества;
- высокой смачивающей способностью, обеспечивающей хорошее проникновение его через поры материала и стенки клеток;
- способностью препятствовать развитию в вытяжке микрофлоры;
- летучестью, т.е. иметь низкую температуру кипения;
- минимальной токсичностью и огнеопасностью;
- химической индифферентностью, т.е. не должен взаимодействовать с экстрагируемыми веществами;
- физиологической индифферентностью, т.е. не оказывать вредного воздействия на макроорганизм (человека, животного);
- доступностью по стоимости.

Экстрагента, отвечающего всем названным требованиям, пока не существует. Комбинируя известные экстрагенты, можно получать такие растворители, которые будут обеспечивать избирательную экстракцию определенного вещества или комплекса веществ, химическую или физиологическую индифферентность, огнебезопасность, стабильность, устойчивость к микрофлоре и другие свойства.

**Вода** является одним из наиболее часто применяемых экстрагентов. Как экстрагент вода обладает следующими преимуществами:

Чистые помещения и оборудование должны быть защищены от проникновения пыли и микроорганизмов. Чистые помещения и оборудование должны быть защищены от проникновения пыли и микроорганизмов. Чистые помещения и оборудование должны быть защищены от проникновения пыли и микроорганизмов.

- хорошо проникает через клеточные оболочки, не пропитываясь гидрофобными веществами;
- растворяет и извлекает многие вещества лучше других жидкостей;
- фармакологически индифферентна;
- повсеместно распространена;
- негорюча и невзрывоопасна;
- доступна по стоимости.

Однако вода как экстрагент имеет также ряд недостатков, таких как:

- не растворяет и не извлекает гидрофобные вещества;
- не обладает антисептическими свойствами, вследствие чего в водных извлечениях могут развиваться микроорганизмы, способные вызвать порчу полученного препарата;
- в водной среде ферменты могут расщеплять лекарственные вещества;
- за счет воды происходит гидролитическое расщепление многих веществ, особенно при высокой температуре, и т.д.

**Этиловый спирт** является наиболее часто применяемым экстрагентом после воды. Он представляет собой бесцветную, прозрачную, легкоподвижную и легковоспламеняющуюся жидкость со своеобразным запахом и жгучим вкусом. Этанол физиологически неиндифферентен. Он смешивается с водой, эфиром, хлороформом и многими органическими растворителями в любых соотношениях.

Этиловый спирт как экстрагент:

- является хорошим растворителем многих соединений, которые не извлекаются водой, например жиры, хлорофилл, алкалоиды, эфирные масла, гликозиды, смолы и др.;
- обладает антисептическими свойствами (в спиртовых извлечениях при содержании спирта более 20% не развиваются ни микроорганизмы, ни плесени);



Чистые помещения и высокие концентрации сводит к минимуму возможность возникновения гидролитических процессов в его средах, инактивирует ферменты;

- достаточно летуч, поэтому спиртовые извлечения легко сгущаются и высушиваются до порошкообразного состояния; для сохранения термолабильных веществ процессы выпаривания и сушки проводятся под вакуумом;
- является лимитированным продуктом, отпускается фармацевтическим производством в установленном порядке;
- значительно труднее, чем вода, проникает через стенки клеток, отнимая воду у белков и слизистых веществ, превращая их в осадки, которые закупоривают поры клеток и тем самым ухудшают диффузию, при этом чем ниже концентрация спирта, тем легче проникает он внутрь клеток;
- фармакологически неиндифферентен, он оказывает как местное, так и общее действие на организм;
- горюч и огнеопасен.

Таким образом, этиловый спирт в качестве экстрагента имеет более широкий диапазон извлечения биологически активных веществ, чем вода, причем его извлекающая способность зависит от концентрации. При экстрагировании этанолом с концентрацией не менее 70% получают вытяжки, свободные от биополимеров (белков, слизи, пектинов).

**Ацетон** применяется как экстрагент для алкалоидов, смол, масел и др. Это бесцветная жидкость с характерным запахом. С водой и органическими растворителями ацетон смешивается в любых соотношениях.

**Хлороформ** является хорошим растворителем для многих лекарственных веществ: алкалоидов, гликозидов, масел и т.д. Он представляет собой бесцветную, прозрачную, легколетучую жидкость, которая смешивается со спиртом, эфиром, бензином, со многими эфирными и

эфирными маслами в любых соотношениях. Хлороформ малорастворим в воде и не смешивается с глицерином. Его пары ядовиты, но не горючи и не взрывоопасны.

**Масла растительные.** В качестве экстрагента применяют масла растительные холодного прессования, хорошо отстоявшиеся, имеющие желтый цвет. Чаще всего используют персиковое, миндальное и подсолнечное масла. Жирные масла смешиваются с эфиром, хлороформом, бензином, эфирными и минеральными маслами. Все масла, кроме касторового, не смешиваются со спиртом и водой. Масла прогорают, что влечет за собой повышение кислотного числа. Жирные масла как экстрагенты обладают избирательной способностью.

В качестве экстрагентов применяют также этиловый эфир, бензин, трихлор-этилен, бензол, сероуглерод и прочие жидкости.

**Сжиженные газы.** Перспективными для экстрагирования являются предлагаемые в последнее время сжиженные газы: диоксид углерода, пропан, бутан, жидкий аммиак, хладоны (хлорфторпроизводные углеводородов) и др. Сжиженный диоксид углерода хорошо извлекает эфирные, жирные масла и другие гидрофобные вещества. Гидрофильные вещества хорошо экстрагируются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиак, метил хлористый, метиленоксид и др.). Экстрагирование сжиженными газами проводится под давлением, при снятии которого экстрагент улетучивается, а экстрактивные вещества остаются в чистом виде.

## **РАЗДЕЛ 14. ЗНАЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ОЧИСТКИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ**

### **14.1. Общие сведения о новогаленовых препаратах**

**Новогаленовые или максимально очищенные препараты (МОП)** – это группа фитопрепаратов, содержащих в своем составе комплекс

Чистейшие вещества в их натуральном (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.



Рис.14.1. Новогаленовые препараты

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 (ВИДАР). 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.

### **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 не желательных 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.

Чистые помещения и фильтры. **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).

### 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 рН 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,

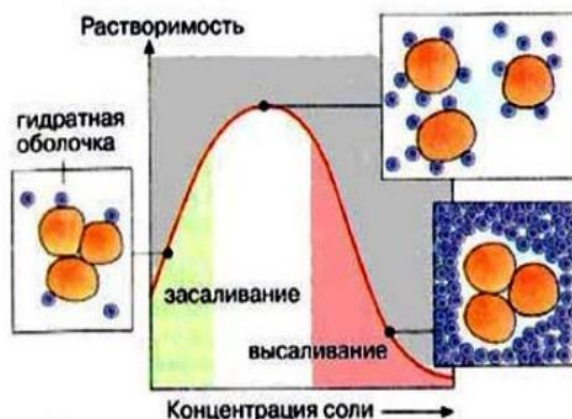


Рис.14.2. Высаливание

числа фракционирования и изоляционные технологии поэтому их необходимо подвергнуть 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 (этанол, 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 (рис. 14.2.2.).

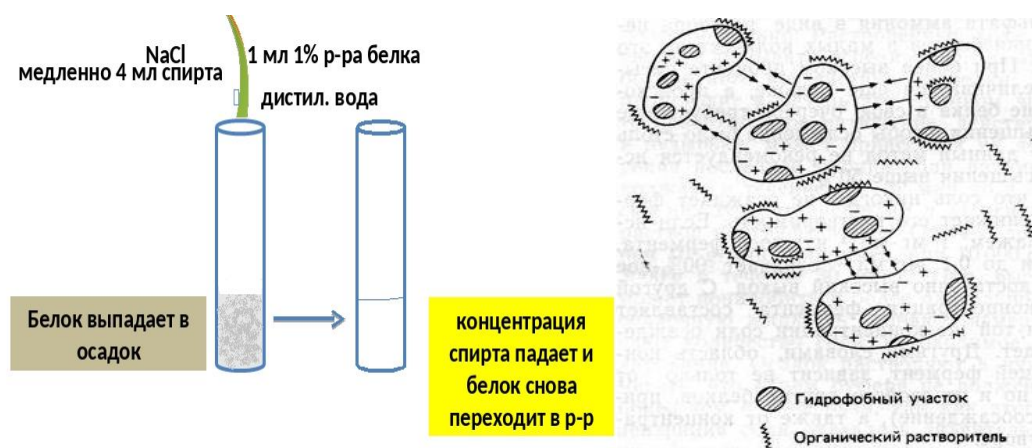


Рис.14.3. Осаждение белка органическими растворителями

Такой способ осаждения БАВ имеет ряд преимуществ перед высаливанием, в частности возможность регенерации растворителей, что

Число формидов и изобитов в экономическом показателе технологического процесса. Недостаток процесса заключается в том, что применяемые реагенты сравнительно дороги, огнеопасны и весьма ядовиты, поэтому требуется соблюдение соответствующих 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 изоэлектрическими 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

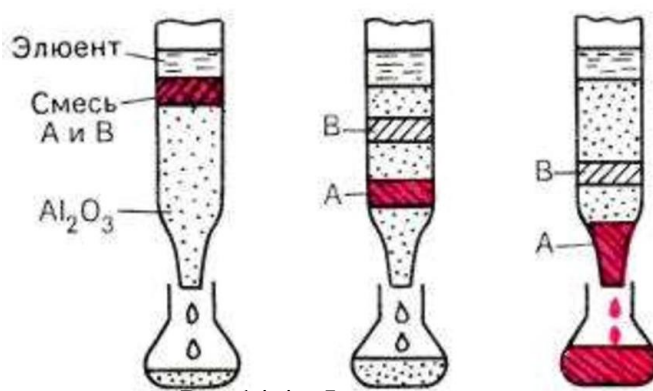


Рис.14.4. Фракционное осаждение



Чистота (органическим) растворителем отгонка 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% (рис.14.2.3.)

При очистке этанольных извлечений, содержащих сердечные гликозиды, от сапонинов применяют эфир, в присутствии которого сапонины выпадают в осадок. Этанольные извлечения сердечных гликозидов освобождают от красящих, 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.

### **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.

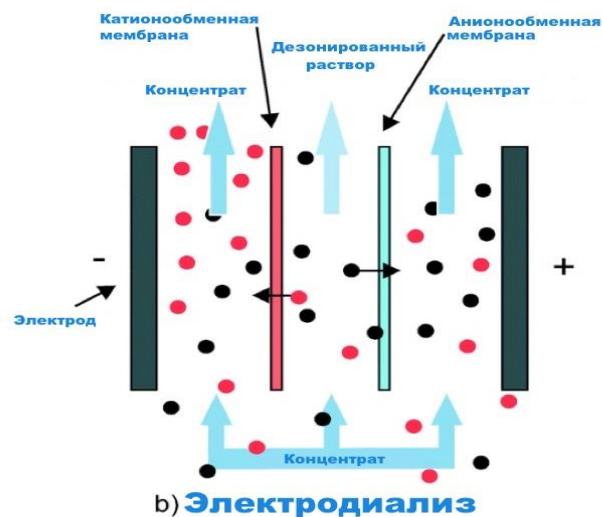
Среди жидкофазных мембранных процессов различают *диализ, электродиализ, микрофильтрацию, ультрафильтрацию, обратный осмос.*

### **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

Рис.14.6. Электродиализ

Чистые помеще-ния из изоля-торных тех-  
 ничес-ких пленок. 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

Число перенесенных ионов пропорционально площади мембраны, проницаемой 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 сольсолин 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.

### Очистка с помощью фильтрации

**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 некоторых 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

Число порового сечения. Даже при высоком 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 геле-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-0УП, 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



Чистый растворитель будет происходить в противоположную сторону – из раствора в чистый растворитель. Процесс, сопровождаемый концентрированием раствора, получил название обратного осмоса.

Таким образом, обратный осмос (гиперфльтрация) – 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:

$$P = P_{\text{раствора}} - P_{\text{ос}} \quad (12.1)$$

Процесс обратного осмоса принципиально аналогичен ультрафльтрации 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 следующие. Таким образом, вода как бы растворяется на поверхности и диффундирует внутрь слоя мембраны. Почти все БАВ, кроме

Газовые пары не могут проникать через такую мембрану. В нашей стране и странах

СНГ выпускают гиперфльтрационные 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 м<sup>3</sup>/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.

## 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 м<sup>2</sup>. Процессы адсорбции частично сопровождаются



числом порожений и величина технологичности 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 неполярных 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 десорбентрастворитель или смесь растворителей, вытесняющую поглощенное вещество. Для проведения непрерывной адсорбции применяют установки из нескольких адсорберов периодического действия, в которых попеременно происходят адсорбция и десорбция.

### 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. Ионообменное 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,

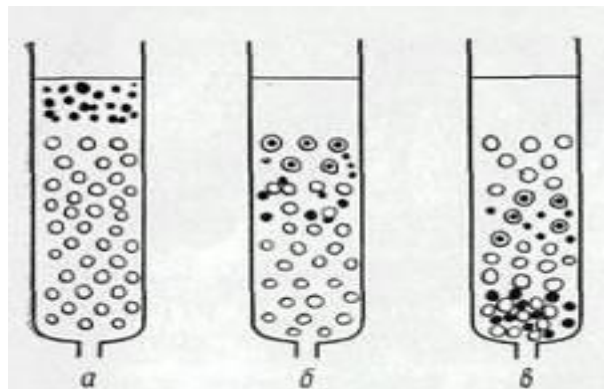


Рис.14.7 Адсорбционно-хроматографическая колонка

Чистая вода и раствор 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

Число жонниции и верлу и отвела жидкости при промывке, когда промывля 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 патрубков. 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 патрубков.

Чистые помещения и изобретение технологии закрытых ионообменных колонн. Как в открытых, так и в закрытых 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 другую 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.

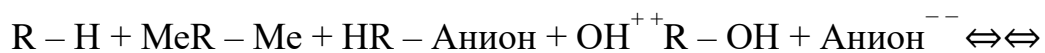
На отключенном фильтре проводятся следующие технологические операции ионообменного цикла: вытеснение нативного раствора, заполняющего колонну обессоленной водой; дезинфицирование ионита формалином; элюация и затем регенерация ионита. Элюат, содержащий БАВ, направляется на дальнейшие операции по концентрированию 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



Численные значения и изобретения, 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 ионо-генные 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

числа ионизируемых групп к диссоциации катионитов  
зависимости от способности ионизируемых групп к диссоциации катионитов  
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 – рН.

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.

### **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

Чистые вещества кристаллизуются, 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.

### **Экстракция в системах жидкость-жидкость**

В основе жидкостной экстракции лежит переход вещества из одной жидкости (раствора) в другую, нерастворимую или ограничено растворимую

числа примесей и рафината. В результате взаимодействия экстрагента с исходной жидкостью получают экстракт-раствор извлеченных веществ и рафинат – остаточный исходный раствор, обедненный извлекаемыми веществами и содержащий некоторое количества 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 извлечения содержат белки, высшие амины и др., которые

Чистые жидкие эмульгаторы. 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.

## **РАЗДЕЛ 15. ТЕПЛОВЫЕ ПРОЦЕССЫ. ТЕПЛООБМЕННОСТЬ. ЗНАЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ВЫПАРИВАНИЯ. СУШКА. КИНЕТИКА ВЫСУШИВАНИЯ**

### **15.1. Определение, характеристика тепловых процессов**

Технологические процессы, скорость которых определяется скоростью подвода или отвода тепла, называют тепловыми. К ним относятся нагревание, кипение, охлаждение, конденсация, испарение (сушка, выпаривание жидкостей) и др. Тепловые процессы широко распространены в

фармацевтического производства. Они протекают при различных температурах. Самопроизвольно (без затраты энергии) тепло может передаваться только от среды с более высокой температурой к среде с более низкой температурой. Эта разность температур является движущей силой процесса теплообмена. Теплообмен между телами представляет собой обмен энергией между молекулами, атомами и свободными электронами. В результате теплообмена интенсивность движения частиц более нагретого тела снижается, а менее нагретого возрастает. Тела, участвующие в теплообмене, называются теплоносителями .

### *Способы передачи тепла*

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

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

### Теплопроводность

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

### Закон Фурье

(основной закон передачи тепла теплопроводностью) :

$$Q = \lambda \cdot F \cdot (t_1 - t_2) \cdot \tau / \sigma \quad (15.1)$$

где,

Чистые помещенные в изолирующую оболочку (например, через металлическую стенку) ( $Q$  - количество передаваемого тепла (Дж);  $F$  - площадь поверхности ( $m^2$ );  $(t_1 - t_2)$  - разность температур ( $^{\circ}C$ );  $\tau$  - время (с);  $\sigma$  - толщина стенки (м);  $\lambda$  - коэффициент теплопроводности).

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

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

Уравнение Ньютона ( конвективный обмен )

$$Q = \alpha \cdot F \cdot \Delta t \cdot \tau \quad (15.2)$$

где,

$Q$  - количество тепла, переданное от теплообменной поверхности окружающей среде ( Дж );  $\alpha$  - коэффициент теплоотдачи;  $F$  - поверхность



Число теплообмена (и м<sup>2</sup>),  $\Delta t$  - разность температур поверхности и окружающей среды (°C);  $\tau$  - время (с).

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

### **Тепловое излучение**

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

Лучеиспускание свойственно всем телам, имеющим температуру выше нуля (по шкале Кельвина). Твердые тела способны испускать волны всех длин спектра при любой температуре. Однако интенсивность теплового излучения возрастает с повышением температуры тела, и при высоких температурах (> 600°C) лучистый обмен между твердыми телами и газами приобретает основное значение.

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

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

$$Q = \cdot C_0 \cdot F \cdot (T/100)^4 \quad (15.3)$$

где,

$Q$  - количество тепла абсолютно черного тела, излучаемого в единицу времени ( Дж );  $C_0$  - коэффициент лучеиспускания, абсолютно черного тела;  $F$  - поверхность излучающего тела (  $m^2$  );  $T$  - абсолютная температура (  $K^0$  ).

для серых тел:

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

где,

$\varepsilon$  - степень черноты тела.

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

### Прямые теплоносители

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

*Топочные газы* получают при сжигании в топках различных видов топлива (нефти, газа, мазута) и представляют собой продукты окисления топлива атмосферным воздухом. Они содержат кислород, азот, оксиды углерода, азота, сернистый газ, водяные пары и др. вещества. Применяются в тех случаях, когда нужно осуществить теплообмен при высоких температурах (до  $1000^{\circ}C$  ).

Недостатки топочных газов:

А) при непосредственном контакте с нагреваемым объектом возможно его загрязнение сажей, каплями жидкого топлива, сернистым газом и др.;

Б) нагрев неравномерный, трудно регулируемый из-за чего возникает опасность перегрева и пожара.

*Электричество*

Чистые помещения и оборудование, так как электрические устройства для нагрева обладают высокой эффективностью. Например, с помощью некоторых электрических устройств можно перевести в тепло до 95% электрической энергии. Однако, в таких целях электроэнергия в фармпроизводстве применяется пока незначительно, так как, во-первых, стоимость ее сравнительно велика и, во-вторых, нет специальной обогревательной аппаратуры для нужд фармпроизводства.

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

### **Промежуточные теплоносители**

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

#### *Охлаждающие агенты*

В качестве охлаждающих агентов применяются в основном холодная вода, воздух, холодильные рассолы.

Выбор теплоносителя зависит в первую очередь от требуемой температуры нагрева или охлаждения и необходимости ее регулирования. Кроме того, промышленный теплоноситель должен обеспечивать высокую интенсивность теплообмена при небольших его расходах, должен быть негорюч, нетоксичен, термически стоек, дешев и доступен.

Для охлаждения до обычных температур (10-30<sup>0</sup>С) широко используют воду и воздух. Для охлаждения до температур ниже 0<sup>0</sup>С применяют холодильные агенты, представляющие собой пары низкокипящих жидкостей

Чистые промисленные изоляторы (например, аммиак, сжиженные газы  $\text{CO}_2$  и др. или холодильные рассолы, водные растворы  $\text{NaCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  др.).

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

### **Нагревающие агенты**

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

Кипение - переход жидкости в пар не только со свободной поверхности, а во всем объеме вследствие непрерывного образования и роста в жидкой фазе пузырьков насыщенного пара, внутри которых происходит испарение жидкости. Пузырьки возникают из зародышей на поверхности нагрева, быстро растут вследствие испарения в них жидкости, отрываются от стенок и, продолжая увеличиваться в размерах, всплывают.

Достигнув свободной поверхности, пузырьки разрушаются, а заключенный в них пар переходит в пространство над жидкостью. При постоянном внешнем давлении, например, атмосферном, кипение происходит при определенной температуре, при которой давление насыщенного пара над жидкостью равно внешнему.

Выпаривание следует отличать от испарения. Испарение, или парообразование - это переход вещества из жидкой или твердой фазы в газообразную, только со свободной поверхности, например, при температуре ниже кипения жидкости при данном давлении. Испарение происходит в результате теплового движения молекул жидкости, скорость которых находится в широких пределах, сильно отклоняясь от среднего значения. Часть молекул, обладающих достаточно высокой кинетической энергией, вырывается из поверхностного слоя жидкости в газовую среду.

Испарение - эндотермический процесс. Если к жидкости не подводится извне соответствующее количество энергии, то в результате испарения жидкость охлаждается. Испарение - весьма длительный процесс, в результате чего не применяется в фармацевтическом производстве для концентрирования растворов. Однако с испарением приходится считаться. Испарение является причиной потери легколетучих растворителей, и по возможности необходимо уменьшать его. Выпаривание производится за счет подводимого извне тепла, передаваемого через поверхность нагрева, реже путем непосредственного контакта с теплоносителем. Выпаривание, или выпарка, бывает простая (при атмосферном давлении) и вакуумная (при давлении ниже атмосферного).

Простая выпарка производится в так называемых выпарных чашах (РИС.15.1). Выпарные чаши применяются для выпаривания небольших количеств растворителя, например, при изготовлении сиропов. Растворенные вещества являются термостабильными.

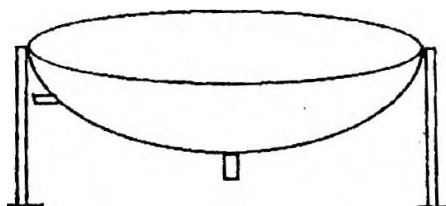


Рис. 15.1. Выпарительная чаша.

В галеновом производстве чаще всего приходится выпаривать растворы, содержащие термолабильные вещества, например, витамины, гликозиды, алкалоиды, для которых температура в  $100^{\circ}\text{C}$  и выше является высокой. В таких случаях применяют выпаривание при давлении, значительно ниже атмосферного, то есть, вакуумное выпаривание. Обычно давление при вакуумном выпаривании составляет 75 мм рт. ст., что соответствует кипению водных извлечений при температуре  $45^{\circ}\text{C}$ . Вакуумное выпаривание происходит в герметически закрытых установках, внутри которых поддерживается вакуум. Вакуум - это разрежение, или то

Число точек, в которых давление в системе подается до атмосферного. Например, вакуум 400. Это значит, что давление паров в аппарате = 360 мм рт. ст. Принципиальная схема вакуум-установки приведена на рис. 15.2.

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

- пар имеет высокое значение теплоты конденсации (540 ккал/кг), что позволяет получить большие количества тепла при относительно небольшом расходе теплоносителя;
- температура конденсации пара (при данном давлении) постоянна, что дает возможность точно поддерживать температуру нагрева, а также в случае необходимости регулировать ее, изменяя давление пара;
- пар легко транспортировать на большие расстояния по трубопроводам за счет его собственного давления;
- производительность нагревательных паровых устройств довольно высока;
- пар доступен, пожаробезопасен, нетоксичен. Основным недостатком водяного пара - значительное возрастание давления с повышением температуры. Вследствие этого температуры, до которых можно производить нагревание насыщенным водяным паром, обычно не превышает 180-190° С

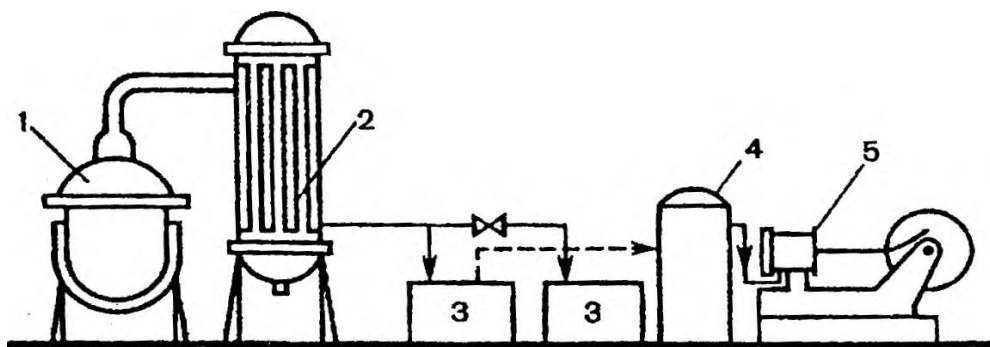


Рис. 15.2. Вакуум-выпарная установка периодического действия с поверхностным (трубчатым) конденсатором.

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

Вакуумные установки состоят из:

2. конденсатора или холодильника,
3. ресивера;
4. приемника;
5. вакуум насоса.

### **Водяной пар**

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

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

Водяной пар может отдавать тепло двумя способами:

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

#### *Нагретый воздух*

Нагретый воздух является горячим промежуточным теплоносителем. Коэффициент теплоотдачи воздуха в 500 раз меньше, чем коэффициент теплоотдачи водяного пара, поэтому его рационально

Число оборотов при непосредственном контакте с обогреваемым объектом.

Наиболее часто воздух используется как сушильный агент в конвективных (воздушных) сушилках. При этом он характеризуется рядом показателей: температурой, влажностью (абсолютной и относительной), влаго- и теплосодержанием).

Горячая вода как промежуточный теплоноситель обладает определенными недостатками по сравнению с насыщенным водяным паром: коэффициенты теплоотдачи горячей воды, как и любой другой жидкости, ниже, чем у водяного пара; температуру горячей воды трудно регулировать, так как она снижается вдоль поверхности теплообмена, что ухудшает равномерность нагрева. Горячая вода применяется обычно для нагрева до температур не более 100<sup>0</sup>С. Для температур выше 100<sup>0</sup>С в качестве теплоносителя могут использовать воду, находящуюся под избыточным давлением.

#### *Высокотемпературные теплоносители*

Высокотемпературные теплоносители - минеральные масла, глицерин, нафталин, кремнийорганические соединения и др. позволяют получать высокие температуры (200-250<sup>0</sup> С и более) без давления в системе или при умеренных давлениях. В фармацевтической промышленности используются крайне редко.

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

**Выпаривание** - тепловой процесс, достаточно распространенный в фармацевтической технологии для концентрирования растворов, сгущения извлечений из фито- и биосырья. Выпаривание, может быть завершающей стадией технологического процесса (получение густого экстракта или промежуточной продукции) сгущение извлечений с последующим



Число уменьшения, или степень извлечения. Этот процесс может быть использован для получения растворителя в чистом виде, например, дистиллированной воды. Таким образом, выпаривание - это процесс удаления растворителя или экстрагента при нагревании.

Тепло для выпаривания подводят любыми *теплоносителями*, применяемыми для нагревания. Чаще всего используют водяной пар, который называют греющим, или первичным. Пар, образующийся при выпаривании, называют вторичным. Это пар, который отводится из вакуумного аппарата в конденсатор. Выпаривание предусматривает частичное удаление жидкости в виде паров при температуре ее кипения, когда превращение жидкости в пар происходит не только с ее поверхности, но и по всему объему упариваемого объекта. При температурах ниже температур кипения испарение происходит только с поверхности жидкости.

Внешнее давление обуславливает точку кипения жидкости. Поэтому *температуру кипения определяют как температуру, при которой парциальное давление пара над жидкостью равно внешнему давлению.* Так, при уменьшении давления на 2,7 мм рт.ст. температура кипения воды понижается на 0,1<sup>0</sup>С. Такая же зависимость прослеживается и для других жидкостей, выделяющих паровую фазу.

## **Способы выпаривания**

### **Выпаривание при атмосферном давлении**

Выпаривание может быть проведено:

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

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

### **Вакуумное выпаривание**

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

### **Побочные явления при выпаривании, их предупреждение**

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

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

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

**Брызгоунос.** Имеет место при интенсивном кипении выпариваемой жидкости. При этом капельная фаза, уносимая парами, попадает в конденсатор. Для предупреждения этого явления - устанавливают брызгоголовушки между испарителем и конденсатором; - уменьшают интенсивность кипения жидкости за счет увеличения внешнего давления или уменьшения температуры подводимого тепла.

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

Для предупреждения этого явления:

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

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

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

**Гидростатический эффект** или депрессия вызывается отличающимися показателями температур кипения в разных слоях. Нижние слои жидкости испытывают давление верхних слоев и внешнего (над жидкостью) давления. А так как давление обуславливает температуру кипения жидкости, то ее нижние слои закипают при более высокой температуре, чем верхние, что небезразлично для термолабильных веществ. Для устранения этого явления -

Число выпарных аппаратов в тонком слое жидкости, для чего используют п л о з н  
проводят выпаривание в тонком слое жидкости, для чего используют п л о з н  
о ч н ы е выпарные аппараты.

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

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

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

### **Сушка. Общие понятия**

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

В зависимости от характера подвода теплоты различают следующие методы сушки:

- 1) **конвективная** сушка осуществляется путем непосредственного соприкосновения влажного материала с теплоносителем (нагретым воздухом или газом);

2) контактная сушка проводится нагреванием влажного материала горячим теплоносителем через разделяющую непроницаемую стенку.

3) специальные методы сушки:

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

**б/ радиационная сушка инфракрасными лучами,**

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

В фармацевтическом производстве сушку часто совмещают с другими технологическими процессами - грануляцией, измельчением и т.д. По своей физической сущности сушка - сложный тепло- и массообменный процесс, скорость которого в основном определяется скоростью диффузии влаги в материале. При сушке влага перемещается из глубины материала к поверхности и затем удаляется из материала. Теплота, необходимая для нагрева материала при сушке, подводится к поверхности и распространяется вглубь материала.

Таким образом, процесс сушки представляет собой сочетание процессов тепло- и массообмена, причем перенос теплоты и массы происходит в противоположных направлениях. Процесс сушки не должен сопровождаться нежелательным изменением структурно-механических свойств высушиваемого материала, образованием полиморфных форм, химическими реакциями, приводящими к снижению или потере терапевтической активности лекарственных веществ.

Теоретические основы сушки складываются из статики и кинетики процесса.

### **Теоретические основы сушки**

Теоретические основы с у ш к и. Процесс сушки рассматривают как единство двух моментов - статики и кинетики сушки. Статика сушки характеризуется условиями, при которых сушат материал, устанавливает связь между начальными и конечными параметрами участвующих в сушке

Число переносимых паров влаги сушительного агента - температурой, влажностью, теплосодержанием, влагосодержанием.

Статика сушки определяется уравнением теплового баланса и определяет расход сушильного агента и расход тепла.

Кинетика сушки характеризует скорость процесса сушки, устанавливает связь между изменением влажности материала во времени и свойствами и структурой материала, его размерами, гидродинамическими условиями обтекания материала сушильным агентом. Сущность процесса сушки заключается в переходе влаги из жидкой фазы в газообразную. Движущей силой процесса сушки является разность давления паров у поверхности материала и в окружающей среде. Влага, покидая поверхность материала, поступает в окружающую среду, создает у поверхности материала определенное давление паров.

На значение величины этого давления влияет степень влажности высушиваемого материала. Чем влажнее материал, тем больше величина этого давления  $P_m$ . Окружающая среда представляет собой влажный воздух, который характеризуется определенным парциальным давлением пара  $P_p$ . Парциальное давление — это та часть общего давления газа, которое приходится на долю данного газа, образуемая данным газом. По мере уменьшения влажности материала величина  $P_m$  падает, а величина парциального давления пара в окружающей среде  $P_p$  - вырастает.

И в момент, когда  $P_m = P_p$  процесс сушки заканчивается, этому концу соответствует некоторая устойчивая остаточная влажность, которая носит название равновесной влажности. Следовательно, эффективная сушка возможна только при условии влажности материалов большей, чем равновесная влажность. Количество испарившейся влаги определяется уравнением массообмена:

$$M = KF(P_m - P_p) \tau \quad (15.3.1)$$

массопередачи;  $F$  - поверхность раздела фаз;  $P_t$  — парциальное давление влаги у материала;  $P_p$  - давление паров влаги в воздухе;  $\tau$  - время.

Скорость сушки представляет собой количество влаги, испаряющейся за единицу времени с единицы площади и выражается следующим уравнением:

$$W=M/F \cdot \tau \quad (15.3.2)$$

Различают несколько форм связи влаги с материалом.

### Формы связи влаги с материалом

Величина равновесной влажности зависит от:

1. Свойств высушиваемого материала;
2. От характера связи влаги и высушиваемого материала;
3. От параметров окружающей среды, в частности, от величины парциального давления пара в воздухе.

Различают следующие формы связи влаги по классификации П.А. Ребиндера:

- 1) **Механическая**- охватывает поверхностную влагу смачивания и капиллярную, удаляется наиболее легко.
- 2) **Физико- химическая**связь характерна для всех видов внутриклеточной влаги:
  - А) адсорбционно -связанной,
  - Б) осмотически – удержанной,
  - В) структурной. Этот вид влаги удаляется значительно труднее.
- 3) **Химическая связь**характерна для гидратной или кристаллизационной влаги. Эта влага в процессе сушки обычно не удаляется. Независимо от характера связи влагу, прочно связанную с материалом, называют *гигроскопической*. Эта влага не может быть полностью удалена из материала в процессе сушки. Вся влага, удаляемая из материала в условиях тепловой сушки, называется свободной. Влажный материал отдает вначале менее

Число  $n$  определяет количество слоев, в которых происходит процесс сушки. В процессе сушки удаляется часть адсорбционно связанной и осмотически удерживаемая за счет набухания, внутриклеточная влага.

### Влажность воздуха

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

1. Он является горячим теплоносителем, с помощью которого материал нагревается;
2. Он является средой, в которую переходит влага. Таким образом, в сушильных установках воздух влажный и характеризуется следующими параметрами: *температурой, влажностью, влаго- и теплосодержанием*. Влажный материал можно сушить холодным воздухом, но горячий воздух способствует более быстрому прогреву материала и легкому испарению влаги. Влажность воздуха различают абсолютную и относительную.

**Абсолютная влажность**- количество водяных паров (в килограммах), содержащихся в 1 м<sup>3</sup> влажного воздуха. При понижении температуры или увлажнении воздуха находящийся в нем пар становится насыщенным.

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

$$\varphi = \rho_1 / \rho_2 = P_1 / P_2 \quad (15.5.1)$$

$\varphi$  - относительная влажность,

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

$\rho_1$  и  $\rho_2$  - плотность пара при данных условиях и насыщенного.



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

$$X=0,622 \varphi \cdot P_2/P-\varphi P_2 \quad (15.5.2)$$

где,

X - влагосодержание воздуха; P - общее давление влажного воздуха; P<sub>2</sub> - давление насыщенного пара; φ - относительная влажность; 0,622 - отношение молекулярных масс водяного пара и сухого воздуха.

### **Влагосодержание и теплосодержание**

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

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

#### ***Кинетика сушки***

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

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

где,

$U$  - скорость сушки, кг/м<sup>2</sup>·с;  $W$  - количество испаряемой влаги, кг;  $F$  - поверхность высушиваемого материала, м<sup>2</sup>;  $\tau$  - время сушки, с.

*Скорость сушки зависит от следующих факторов:*

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

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

$$W = K * F (P_n - P_1) * \tau \quad (15.4.2)$$

где

$W$  - количество испарившейся влаги;  $K$  - коэффициент массопередачи;  $F$  - поверхность раздела фаз;  $P_n$  - давление паров влаги у поверхности материала;

$P_1$  - парциальное давление паров в воздухе;  $\tau$  - время сушки

Движущая сила процесса сушки определяется разностью давлений  $P_n - P_1$ . Чем больше эта разница, тем интенсивнее идет процесс испарения влаги. При  $P_n - P_1 = 0$  наступает равновесие в процессе обмена влагой между материалом и средой, и сушка прекращается.

**Прогрев влажного материала.** Температура материала повышается до постоянной, влажность снижается незначительно. Этот период кратковременный. Период постоянной наибольшей скорости сушки.

Удаляется свободная влага. Температура материала постоянна. Влага испаряется со всей поверхности.

Чистые помещения для фармацевтической промышленности настолько интенсивна, что обеспечивает поступление к поверхности более чем достаточного количества влаги. Поэтому скорость сушки постоянна и определяется скоростью внешней диффузии. В конце этого периода на поверхности материала появляются высушенные участки. Период падающей скорости сушки. Начало этого периода - критическая точка процесса сушки. В этом периоде скорость сушки полностью зависит от скорости диффузии влаги изнутри материала к его поверхности. Вначале скорость внутренней диффузии падает более или менее равномерно, поэтому и скорость сушки в данный отрезок времени снижается равномерно - равномерно падающая скорость сушки. По мере продолжающегося испарения влага все с большим трудом поступает к поверхности, и наступает стадия неравномерно падающей скорости, когда влага начинает испаряться уже в капиллярах. Этот период сушки в большей степени зависит от структуры высушиваемого материала и толщины его слоя. К концу периода температура материала повышается и достигает температуры окружающей среды, влажность снижается до равновесной и скорость сушки становится равной нулю, т. е. процесс сушки прекращается.

## **РАЗДЕЛ 16. ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ**

### **16.1. Общие сведения о чистоте помещения**

Обеспечение качества фармацевтической продукции — важнейшая задача компании-производителя лекарственных средств (ЛС). С целью обеспечения производства продукции необходимого качества с минимальными рисками загрязнения продукта американским Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов FDA (от англ. FDA— Food and Drug Administration) были выпущены специальные рекомендации по организации производственного процесса на фармацевтических предприятиях, которые получили название «Надлежащей производственной практики» или

Чистые помещения и технологии (GMP – Good Manufacturing Practice). В стандартах GMP содержатся требования к помещениям, в которых производится, хранится и исследуется фармацевтическая продукция.

Согласно стандартам GMP производство и контроль качества LC осуществляется в производственных и лабораторных комнатах и зонах, соответствующих определенному классу чистоты, - чистых помещениях (зонах), которым посвящена первая часть данной главы.

Чистые производственные помещения применяются с 60-х годов XX в. Изначально их использовали в точном приборостроении и микроэлектронной промышленности (в процессе роста кристаллов любая частица из воздуха, попавшая на кристалл, может привести к нарушению кристаллической решетки, в результате изделие будет отбраковано) .

В настоящее время чистые производственные помещения широко используются в различных сферах: атомной промышленности, медицине, в производстве высокоточных приборов. Чистые производственные помещения широко распространены и в фармацевтической промышленности, которая, в свою очередь, накладывает на них дополнительные требования: необходимо не только лимитировать количество частиц в воздухе помещения, но и обеспечить микробиологическую чистоту воздуха, чтобы производимые лекарственные средства не содержали патогенных (опасных) микроорганизмов.

### **Термины и определения чистых зон**

**Класс чистоты**(classification): Уровень чистоты по взвешенным в воздухе частицам, применимый к чистому помещению или чистой зоне, выраженный в терминах «Класс ИСО», который определяет максимально допустимые концентрации (частиц /м<sup>3</sup>) для заданных диапазонов размеров частиц.

**Чистое помещение (cleanroom):** Помещение, в котором контролируется концентрация взвешенных в воздухе частиц, построенное и используемое так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри помещения, и позволяющее, по мере необходимости, контролировать другие параметры, например температуру, влажность и давление.

**Чистая зона (cleanzone):** Зона, построенная и используемая таким образом, что в ней сведено к минимуму проникание, выделение и накопление загрязнений в виде частиц и микроорганизмов.

*Примечание:* Чистая зона может быть открытой или замкнутой и находиться как внутри, так и вне чистого помещения (например, ламинарный бокс).

**Изолированная зона (contained area):** Зона, оборудованная соответствующими фильтрами и устройствами подготовки воздуха для предотвращения загрязнения внешней окружающей среды биологическими агентами, присутствующими в этой зоне.

**Перекрестное загрязнение (crosscontamination):** Загрязнение материалов или продукции другими материалами или продукцией.

**Концентрация частиц (particle concentration):** Число отдельных частиц в единице объема воздуха.

Далее по тексту кроме термина «чистое производственное помещение» используется условный термин «ЧПП», который применяется для характеристики как чистых помещений, так и чистых зон, используемых в процессе производства ЛС в лабораториях контроля качества ЛС.

Для исключения попадания различного рода загрязнений в ЧПП при их проектировании и эксплуатации выделяют следующие особенности:

- Чистые производственные помещения — это герметичная конструкция, все стыки пол-стена-потолок герметизированы, технологические проемы проектируются таким образом, чтобы загрязнения не попадали в ЧПП извне.

- Приточный воздух фильтруется, кроме того, при необходимости, фильтруется и удаляемый воздух.
- Подводки инженерных коммуникаций (водоснабжение, водоотведение, подача и удаление воздуха, пара, газов, электроснабжение и др.) в ЧПП выполняются герметично.
- При необходимости использования дренажного трапа в ЧПП применяются трапы без обратного тока.
- Весь поступающий в ЧПП материал предварительно обрабатывается (разными методами - мойка / дезинфекция / стерилизация / УФ-Облучение / обдув стерильным воздухом).
- К персоналу, работающему в ЧПП, предъявляются серьезные требования по личной гигиене и правилам поведения.
- К оборудованию, установленному в ЧПП, также предъявляются определенные требования: поверхности должны позволять регулярную очистку и дезинфекцию; должны по возможности отсутствовать скрытые полости, в которых могут накапливаться загрязнения; оборудование не должно выделять частиц (для этого применяются защитные кожухи, отделение механической части оборудования от зоны, которая контактирует с продуктом, бесщеточные<sup>1</sup> моторы, безмасляные компрессоры с фильтрацией сжатого воздуха и др.).

### **Классификация чистых производственных помещений**

Классификация чистых помещений и чистых зон в многочисленных зарубежных и российских документах регламентируется по-разному.

Ниже приведены требования базового документа - национального стандарта GMPГОСТ Р 52249-2009, который идентичен стандарту

(EU Guideto Good Manufacturing Practice for Medical Products for Human and Veterinary Use). По классификации ГОСТ Р 52249-2009 определены 4 класса чистоты ЧПП (А, В, С, D) по двум параметрам:

- максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц (размером >0,5 мкм и размером >5,0 мкм) в 1 м<sup>3</sup> воздуха, как в оснащённом состоянии ЧПП, так и в эксплуатируемом состоянии ЧПП (табл. 16.2.1);
- предельные значения допустимого микробного загрязнения ЧПП только в эксплуатируемом состоянии (табл. 16.1).

Таблица 16.1

Максимально допустимое число частиц

Класс зоны	Максимально допустимое число частиц ввоздуха при размере частиц, равном или большем			
	в оснащённом состоянии		в эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
А	3 520	20	3 520	20
В	3 520	29	352 000	2 900
С	352 000	2 900	3 520 000	29 000
Д	3 520 000	29 000	Не регламентируется	Не регламентируется

Примечания к табл. 14.1:

**Оснащённое состояние чистого помещения**(at-rest): Состояние, в котором чистое помещение укомплектовано оборудованием и действует по соглашению между заказчиком и исполнителем, но персонал отсутствует.

**Эксплуатируемое состояние чистого помещения**(operational): Состояние, в котором чистое помещение функционирует установленным образом, с установленной численностью персонала, работающего в соответствии с документацией.

Измерение счетной концентрации частиц в воздушной среде ЧПП производится оптическими счетчиками аэрозольных частиц в оснащённом и в эксплуатируемом состояниях ЧПП.

Ниже приведены определения зон и классов чистоты по ГОСТ Р 52249—2009.

**Зона А** — локальная зона для проведения операций, представляющая собой чистые помещения и изолированные технологии. В этой зоне существует высокий риск для качества продукции. Например, зоны наполнения, укупорки; различные зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях.

Как правило, в таких зонах используют однонаправленный (ламинарный) поток воздуха, обеспечивающий в незамкнутой чистой зоне среднюю скорость циркуляции в пределах 0,45 м/с ±20% (рекомендуемое значение). Поддерживание однонаправленности воздушного потока должно быть подтверждено при аттестации (испытаниях). В закрытых изолирующих устройствах и перчаточных боксах допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшей скоростью.

Таблица 16.2

**Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения**

Класс зоны	Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения {средние значения}			
	в воздухе, КОЕ <sup>1</sup> /м <sup>3</sup>	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 ч <sup>2</sup>	контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
<b>A</b>	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>B</b>	10	5	5	5
<b>C</b>	100	50	25	—
<b>0</b>	200	100	50	-

*Примечания к табл. 16.2.2.*

**Зона В** — зона, непосредственно окружающая зону А и предназначенная для асептического приготовления лекарственных средств и наполнения.



**Зоны С и D** для чистых зон для выполнения менее ответственных операций при производстве стерильной продукции.

Чистые помещения и чистые зоны указанных классов чистоты (А, В, С, D) используются при производстве и контроле качества как стерильных, так и нестерильных лекарственных средств.

Кроме классификации по 4 классам чистоты А, В, С, D по ГОСТ Р 52249—2009, в других нормативных документах приводится иная классификация чистых помещений и чистых зон, например:

- 9 классов чистоты по ГОСТ Р ИСО 14644—1—2002 по взвешенным в воздухе частицам (размером >0,1; >0,2; >0,3; >0,5; > 1,0; >5,0 мкм) в 1 м<sup>3</sup> воздуха;

4 класса чистоты по Санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.3.2.1288-03 «Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов» по максимально допустимому количеству частиц (размером >0,5; >5,0 мкм) и максимально допустимому количеству жизнеспособных микроорганизмов в 1 м воздуха. Информация о соответствии между классами чистоты ЧПП по разным нормативам, представлена в табл. 16.3.

Таблица 16.3

**Классы чистоты помещений в соответствии с различными нормативами**

Классы чистоты помещений (зон) по аэрозольным частицам				
Российский ОСТ 42-510-1998 ВОЗ TRS823-1992 EU-1997, EU-2003 PIC/SPH 1/97 (Rev.2)-2001 ГОСТ Р 52249-2004 ГОСТ Р 52249-2009	Федеральный стандарт США 209E-1992	Санитарные правила РФ СП 33.2.1288-2003	ГОСТ РФ 50766-1995	ISO <sup>1</sup> 14644-1-1999 ОСТРИСО 14644-1-2002
<b>А И В</b>	100	1 и 2	Р 5	5 ИСО
	1000	—	Р6	6 ИСО
<b>С</b>	10 000	3	Р 7	7 ИСО
<b>0</b>	100 000	4	Р 8	8 ИСО

Следует учитывать, что стандарт GMP не является догматическим документом, и с учетом накопления опыта в сфере обращения лекарственных средств (в том числе при лицензировании и аудите предприятий, валидации), стандарт периодически дополняется.

### ***Практика создания чистых производственных помещений***

Вследствие того что чистые помещения должны быть пригодны для регулярной дезинфицирующей обработки, обеспечивающей удаление загрязнений, далеко не все отделочные материалы могут быть применены в конструкции ЧПП.

Как правило, чистое помещение проектируется и строится внутри существующих несущих конструкций здания, в этом случае ЧПП выполняется по схеме «здание в здании». Это делается для того, чтобы сохранить пространство между подвесным потолком чистого помещения и потолком этажа здания. В межпотолочном пространстве прокладываются инженерные коммуникации, в первую очередь воздуховоды приточно-вытяжной вентиляции. Если ЧПП имеет общую границу с несущей стеной здания, применяется специальная отделка, например, отделка гипсометаллическими листами. Однако не менее часто нужно построить ЧПП без примыкания к несущим конструкциям здания. Для этого используются специальные сэндвич-панели.

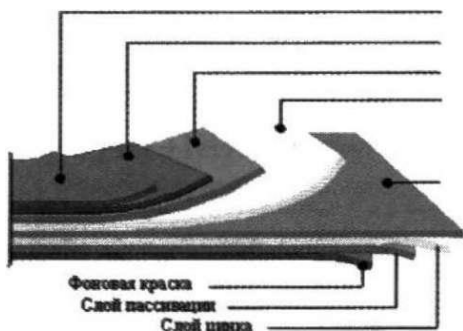


Рис. 16.1 Металлический лист с полимерным покрытием, применяемый для изготовления сэндвич-панелей

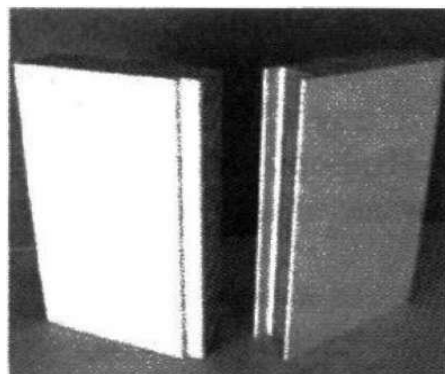
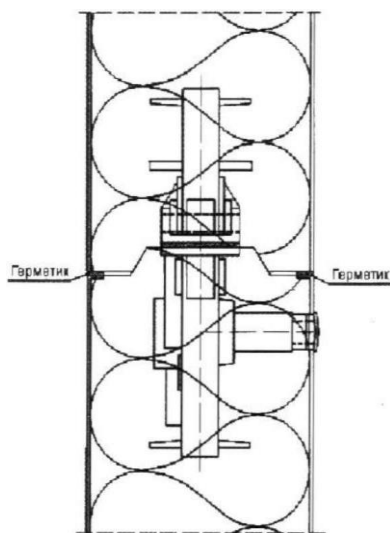


Рис.16.2. Внешний вид сэндвич-панели

Сэндвич-панели (рис. 16.2.1; 16.2.2) с наполнителем (в качестве наполнителя может использоваться минеральная базальтовая вата или пенополиуретан) представляет собой панель, состоящую из двух металлических листов с двухсторонним полимерным покрытием и наполнителем между листами. Панель используется в качестве финишной отделки помещения и не требует дальнейшей обработки. Кроме того, данные панели применимы для санитарной обработки помещения перекисью водорода и соответствуют правилам GMP.

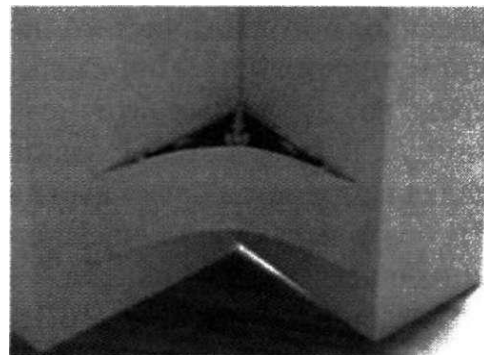
Сэндвич-панели соединяются между собой специальными замками и жестко фиксируются, их стыки герметизируются (рис. 16.3).

Стеновые панели крепятся на специальный алюминиевый профиль, устанавливаемый на выровненный пол.



устанавливаемый на выровненный пол.

Кроме того, для обеспечения герметичности конструкции и удобства уборки помещения все углы в ЧПП дополнительно закругляются. Для этого применяются специальные фасонные



**Рис.16.3.** Пример соединения сэндвич-панели скругляющие элементы (рис. 16.4).

Стены и потолок чистого производственного помещения выполняются из сэндвич-панелей.

Пол ЧПП может быть выполнен из специального сварного антистатического линолеума (непористого, устойчивого к износу и обработке дезинфицирующими средствами) или по технологии наливных полов. Наливные полы не имеют сварных швов, но проигрывают линолеуму в

Чистые помещения для стерильных технологий (со временем появляются микротрещины и сколы).

**Рис. 16.4.** Профиль скругляющий

Санузлы в зоне ЧПП не допускаются, так как способствуют микробиологическому загрязнению. Их обычно располагают в зоне, предшествующей переодеванию персонала, либо в «серой» зоне (зона снятия личной одежды) воздушного шлюза для прохода персонала в помещения класса D. В воздушных шлюзах для персонала категорий C, B санузлов уже нет.

### **Требования к персоналу, работающему в ЧПП**

Требования к персоналу, работающему в ЧПП, описаны в методических указаниях МУ 42-51-10-93 «Требования к персоналу». Ниже приведены некоторые выдержки из этого документа, справедливые для любых процессов в ЧПП.

Персонал, работающий в чистых помещениях, является одним из основных источников загрязнения готового продукта микроорганизмами и механическими частицами. Поэтому сотрудники должны обладать качествами, способствующими выполнению предъявляемых к ним повышенных требований.

К работе в помещениях высоких классов чистоты производства стерильных лекарственных средств не должны допускаться носители патогенной микрофлоры, люди, страдающие аллергическими и кожными заболеваниями, в том числе повышенным отделением перхоти, а также курящие. Временно (до нормализации состояния здоровья) к работе не допускаются больные инфекционными заболеваниями и сотрудники, имеющие загар или повреждения кожи различной степени.

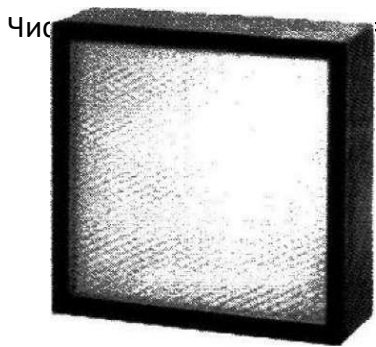


Рис. 16.5. Общий вид HEPA-фильтра

Персонал, работающий в чистых помещениях, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

Подготовка персонала к работе должна осуществляться в определенном порядке в соответствии со стандартной операционной процедурой. Во время работы персонал должен носить технологическую одежду из безворсовой ткани, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

Во время работы запрещается использование косметики и избыточное применение аэрозольных дезодорантов. Запрещается носить часы и ювелирные изделия, вносить в производственные помещения личные вещи. В производственных помещениях запрещается принимать пищу, а также хранить еду и личные лекарства. Требования к персоналу, работающему в ЧПП, устанавливаются в ГОСТ Р ИСО 14644—5—2005. Ниже приводится типовой порядок переодевания по ГОСТ Р ИСО 14644-5-2005, но возможно применение и других вариантов:

- 1) удалить загрязнения с обуви с помощью очистителя для обуви, коврика или специального покрытия пола;
- 2) снять лишнюю личную одежду;
- 3) снять ювелирные и прочие изделия, запрещенные инструкцией;
- 4) удалить косметику и увлажнить кожу лица кремом (при необходимости);
- 5) надеть головной убор в соответствии с инструкцией;
- 6) вымыть руки и увлажнить кожу кремом (при необходимости);
- 7) надеть нижнюю одежду для чистого помещения, если она предусмотрена;
- 8) надеть на ноги носки для чистых помещений или бахилы на обувь;
- 9) выбрать одежду для чистых помещений;

- 10) надеть перчатки, используемые для передевания в одежду для чистого помещения, если требуется;
- 11) надеть маску и головной убор;
  - 12) надеть комбинезон или костюм;
  - 13) надеть бахилы или специальную обувь для чистых помещений, используя переходную скамью;
  - 14) убедиться, что все принадлежности одежды надеты правильно, используя зеркало с отражающей поверхностью в полный рост;
  - 15) надеть перчатки для работы в чистом помещении (перчатки для передевания допускается не снимать);
  - 16) войти в чистое помещение.

#### **Описание необходимой одежды для каждого класса**

- *Класс D:* волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

- *Класс C:* волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

- *Класс A/B:* головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть вставлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанов должны быть вставлены в обувь, а рукава одежды - в перчатки.

Чистые помещения должны быть спроектированы так, чтобы они должны выделять волокна или частицы, и должны задерживать частицы, которые отделяются от тела.

Все перечисленные положения, касающиеся порядка переодевания и поведения персонала, должны быть подробно отражены в письменной инструкции (стандартной операционной процедуре — СОП), включены в документы по обучению персонала и постоянно контролироваться (в том числе при проведении самоинспекций). В данных инструкциях (СОП) также должны быть отражены вопросы, связанные с порядком доступа в чистые помещения посетителей.

Неправильный порядок работы персонала в чистых помещениях может дестабилизировать правильно функционирующую систему ЧИП и привести к нежелательному изменению нормируемых параметров воздушной среды (в т.ч. концентрации аэрозольных частиц и микробиологическому загрязнению), что в свою очередь приведет к понижению установленного класса чистоты ЧПП и, как следствие, к остановке технологического процесса до восстановления требуемых значений параметров воздушной среды.

### **Операции в разных зонах ЧПП**

Конкретные операции (этапы) технологического процесса и контроля качества (в том числе отбор проб), которые необходимо проводить в ЧПП определенного класса чистоты, должны быть отражены в производственных

*Таблица 16.4*

**Операции, проводимые в чистых зонах**

<b>Класс зоны</b>	<b>Примеры операций для продукции, подвергаемой конечной стерилизации</b>
<b>A</b>	Фасовка продукции, когда риск контаминации должен быть почти исключен
<b>C</b>	Приготовление растворов, когда риск контаминации должен быть почти исключен. Фасовка продукции
<b>D</b>	Приготовление растворов и подготовка компонентов для последующей фасовки
<b>Класс зоны</b>	<b>Примеры операций для приготовления /ИС в асептических условиях</b>
<b>A</b>	Приготовление и фасовка в асептических условиях
<b>C</b>	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации
<b>D</b>	Работа с компонентами после мойки

Чистые помещения и изолированные зоны (регламент, фармакопейная статья, спецификации, инструкции, досье и др.). В качестве примера в табл. 14.4 приведены возможные операции, которые следует выполнять в зонах соответствующего класса чистоты.

Зона В отдельно в данной таблице не приводится, поскольку, как правило, является окружением для зоны класса А и все критические операции проводят именно в зоне А.

### **Стерилизация**

**Стерильность**- это отсутствие в объекте вегетативных и споровых форм микроорганизмов. Наличие микроорганизмов несет в себе опасность инфицирования больных и разрушения лекарственного средства. Стерильность достигается соблюдением следующих условий при изготовлении инъекционных растворов:

- асептические условия изготовления;
- использование лекарственных веществ и растворителей повышенной степени чистоты;
- стерилизация растворов.

#### **Объекты стерилизации:**

Воздух помещений, вспомогательный материал, посуда, упаковочные средства, растворители, лекарственные вещества (не все), конечный продукт.

#### **Методы стерилизации:**

- Термические - паровой и воздушный.
- Химические - газовый и стерилизация растворами.
- Стерилизация фильтрованием.
- Радиационный метод.



В условиях промышленного производства и в аптеках чаще всего используют термические методы, а именно стерилизацию **насыщенным паром под давлением**.

Метод основан на способности водяного пара вызывать набухание и коагуляцию клеточного белка, что приводит к гибели вегетативных и споровых форм микроорганизмов. Стерилизацию проводят в двух режимах:

- При избыточном давлении 0,11 мПа и  $t = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- При избыточном давлении 0,2 мПа и  $t = 132\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Воду и растворы стерилизуют в первом режиме, время стерилизации от 8 до 15 минут в зависимости от объема, масла-стерилизуют 2 часа. Паром под давлением в том и другом режиме стерилизуют изделия из стекла, фарфора, металла, вспомогательные материалы.

Воздушный метод стерилизации заключается в использовании горячего воздуха ( $t = 160^{\circ}\text{C}$ ,  $180^{\circ}\text{C}$ ,  $200^{\circ}\text{C}$ ), который обеспечивает пирогенетическое разложение белка и гибель микроорганизмов. Применяются воздушные стерилизаторы разных марок. Метод рекомендуется для стерилизации термостабильных порошков (NaCl, ZnO, тальк, белая глина) и масел, а также изделий из стекла, металла, силик основной резины, фарфора, установок для стерилизующего фильтрования. Водные растворы этим методом не стерилизуют, так как:

- Не обеспечивается быстрый нагрев до нужной температуры.
- При высоких температурах разлагаются лекарственные вещества.
- Возможен разрыв флаконов.

Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляют с помощью:

- контрольно-измерительных приборов;
- химических тестов;
- биологических тестов.

Химический тест - это вещества, изменяющие свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации (например, на изменения температуры реагируют бензойная кислота, сахароза и др.)

Биологический тест - это объект из установленного материала, обсемененного тест микроорганизмами, которые должны погибнуть при определенных условиях стерилизации.

### **Химические методы стерилизации**

Основаны на избирательной чувствительности микроорганизмов к различным химическим веществам. Химическая стерилизация делится на газовую и стерилизацию растворами.

**Газовая стерилизация** осуществляется оксидом этилена или его смесью с бромистым метилом, диоксидом углерода и другими газами. В газовых стерилизаторах стерилизуемые объекты упаковывают в емкости из полиэтилена или пергаменты. Простерилизованные объекты обязательно подвергают дегазации из-за токсичности оксида этилена и бромистого метила. Стерилизация растворами осуществляется с помощью пероксида водорода и надкислот (дезоксон-1). Химические методы стерилизации рекомендуются для изделий из резины, полимерных материалов, стекла и металла.

**Радиационный метод стерилизации.** Основан на бактерицидном действии ионизирующего излучения, действующего на ядро клетки. Источниками излучения могут служить изотопы  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ . ГФ XI издания рекомендует этот метод для изделий из пластмасс, изделий одноразового использования в упаковке, перевязочных материалов и некоторых лекарственных средств.

**Преимущества метода:**

- Высокая эффективность
- Возможность автоматизации процесса.
- Возможность обработки продукции в транспортной упаковке.

**Недостатки метода:**

- Возможность разложения лекарственных средств.

## РАЗДЕЛ 17. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

### 17.1.1. Общие сведения об аэрозольных лекарственных формах

**Аэрозоли** с точки зрения дисперсных систем представляют собой аэродисперсные системы с газообразной дисперсионной средой и свободными частицами твердой или жидкой дисперсной фазы. В повседневной жизни примерами таких систем могут служить дымы (дисперсная фаза твердая) и туманы (дисперсная фаза жидкая). Как лекарственная форма в современном виде аэрозоли используются с середины XX века. Благодаря высокой степени дисперсности частиц лекарственных веществ фармацевтические аэрозоли обладают высокой биологической доступностью. Общая фармакопейная статья «Аэрозоли» впервые включена в ГФ XI издания. Согласно ГФ XI аэрозоли - это лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-пропеллента в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном, и предназначенная для ингаляций, нанесения на кожные покровы, введения в полости тела. Согласно приказу МЗ РФ №338 от 01.11.2001 г., **аэрозоли** - это лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии, суспензии лекарственных веществ, находящиеся под давлением вместе с пропеллентом в герметичной упаковке, снабженной клапанно-распылительной системой (дозированной или недозированной). Аэрозоль, обеспечивающий

Чистые в упаковке и содержимого упаковки с помощью воздуха, называе

**спрей**. Разновидностью ингаляционных аэрозолей являются порошки для вдыхания - **инхалеры**, которые могут выпускаться в специальных упаковочно-дозировочных устройствах типа ротодисков, вентодисков и др.

#### **Д о с т о и н с т в а :**

- быстрота терапевтического эффекта, приближенная иногда к внутривенному введению;
- удобство применения, компактность, портативность, транспортабельность;
- повышение стабильности лекарственных веществ за счет герметичности баллона и предохранение от воздействия внешних физических факторов (свет, воздух, влажность и др.);
- сохранение стерильности в течение всего срока годности препарата;
- возможность точной дозировки лекарственных веществ при использовании дозирующих клапанов;
- положительное психологическое воздействие и щадящее действие на организм.

#### **Н е д о с т а т к и :**

- возможность взрыва баллона при ударе, перегреве;
- сложность технологического процесса;
- токсическое действие ряда пропеллентов на живые организмы;
- негативное действие на окружающую среду (озоноразрушающее свойство фреонов);
- возможность раздражающего действия аэрозолей на кожу и слизистые оболочки (часто за счет органических растворителей);
- ограничение применения в детской практике.

Аэрозоли - сложная система лекарственных и вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению и указанных в частных статьях.

Выделяют следующие группы вспомогательных веществ:

1. Растворители (вода очищенная, этанол, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, глицерин, этилацетат, хлористый этил, димексид, ПЭО, полисилоксаны, пропиленгликоль и др.).

2. ПАВ (твин-80, спен-80, пентол, препарат ОС-20,Т-2, эмульсионные воски, олеиновая кислота и др.).

3. Пленкообразователи (производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.).

4. Корригенты (сахар, кислота лимонная, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол).

5. Консерванты (нипагин, сорбиновая и бензойная кислоты, натрия бензоат, пропиловый эфир поксибензойной кислоты).

6. Антиоксиданты (витамин Е, бутилокситолуол, бутилоксианизол, трилон Б и др.).

7. Пропелленты (фреоны, сжатые газы, легколетучие органические растворители и др.).

Пропелленты или эвакуирующие газы (propellent, англ. - выбрасывающие) – это газообразные компоненты аэрозоля. С их помощью внутри аэрозольного баллона создается давление и обеспечивается распыление внутреннего содержимого.

**Т р е б о в а н и я к ф а р м а ц е в т и ч е с к и м п р о п е л л е н т а м:** - должны быть нетоксичными и не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки;

- огне- и взрывобезопасными при эвакуации из баллона и смешивании с воздухом;

Чистые химические инертные газы не подвергаются гидролизу, не оказывают коррозирующего действия на аэрозольные сосуды;- при комнатной температуре (20<sup>0</sup>С) давление насыщенного пара должно находиться в пределах 2-8 атм(указание ГФ XI);

- не иметь цвета, запаха, вкуса;
- быть доступными, рентабельными.

**По агрегатному состоянию** при стандартных условиях (20<sup>0</sup>С, атмосферное давление) пропелленты классифицируют на 3 группы:

- I. Сжиженные газы.
- II. Сжатые газы.
- III. Легколетучие органические растворители.

**I. К сжиженным газам относятся: 1. Фреоны** (фторхлоруглеводороды). Иногда называют хладонами, например, хладон-11, хладон-12.

*Достоинства:*

- при небольшом избыточном давлении и невысокой температуре из газообразного состояния легко переходят в жидкость;
- хорошо совместимы со многими органическими соединениями;
- постоянно поддерживают внутреннее давление в баллоне до тех пор, пока в нем находится хотя бы капля фреона.

*Недостатки:*

- вредное воздействие на окружающую среду (озоноразрушающее действие атмосферы);
- неустойчивость в присутствии влаги.

**2. Углеводороды парафинового ряда** (пропан, бутан, изобутан и др.).

*Достоинства:*

- малотоксичны;
- дешевле фреонов.

#### *Недостатки:*

- огне- и горючеопасны, поэтому чаще всего их используют как добавку к смеси пропеллентов.

### **3. Хлорированные углеводороды**

(винилхлорид, метилхлорид, этилхлорид, метиленхлорид и др.).

#### *Достоинства:*

- являются растворителями и соразтворителями действующих и вспомогательных веществ;
- имеют низкую токсичность.

#### *Недостатки:*

- имеют низкое давление паров, поэтому используются в смеси пропеллентов;
- огнеопасны.

**К легколетучим органическим растворителям** относятся диметиловый, диэтиловый и этилметиловый эфиры. Применяются крайне редко, так как огнеопасны, взрывоопасны и оказывают наркотическое и раздражающее действие на организм. Таким образом, в настоящее время в производстве фармацевтических аэрозолей наиболее широко применяются некоторые сжиженные и сжатые газы: хладоны 11, 12, 13, 14, азот, углекислый газ, реже - пропан, бутан, изобутан.

### **Классификация фармацевтических аэрозолей по типу дисперсности**

- Двухфазные системы (газ+жидкость, газ+порошкообразные вещества);

Чистые порошковые системы (газ+жидкость+порошкообразные вещества, газ+жидкость+жидкость).

*По способу применения:*

- лечебные аэрозоли для ингаляций;
- лечебные аэрозоли для наружного применения, которые в свою очередь подразделяют на душирующие, пенные и пленкообразующие. И.С. Ажгихин предлагает фармацевтические аэрозоли классифицировать **В зависимости от размера частиц дисперсной фазы:**

- распылительные (диаметр частиц до 50 мкм, концентрация пропеллента до 80%);
- душирующие (диаметр частиц до 200 мкм, концентрация пропеллента 30-70%);
- пенные (диаметр частиц более 200 мкм, концентрация пропеллента до 30%).

Установлено, что размер получаемых частиц дисперсной фазы будет тем меньше, чем больше давление пропеллента в баллоне, чем меньше диаметр выходного отверстия клапана и чем больше процентное содержание пропеллента в аэрозоле.

*Классификация аэрозолей по типу получаемой дисперсной системы*

### **Тип получаемой дисперсной системы — аэрозоль**

Аэрозоли, из которых содержимое упаковки высвобождается в виде диспергированных в газовой среде жидких и твердых частиц (*аэрозоль*), подразделяются на *аэрозоли-растворы* и *аэрозоли-суспензии*.

#### **Лекарственная форма - аэрозоль**

- Тип получаемой дисперсной системы:
  - \*Аэрозол
  - \* Пены
  - \*Пленки
- Способ парентерального введения:



Чистые помещения и изоляторные технологии  
\*Ингаляционное введение  
\*Нанесение на кожный покров  
Введение в полости тела  
-----Вид аэрозольной системы:  
\*Двухфазн.  
\*Трехфазн.

337

**Рис. 17.1.** Классификация лекарственной формы аэрозоль

В *аэрозолях-растворах* активное вещество растворено или в пропелленте, или в соразтворителе, хорошо смешивающемся 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 используют различные по своим свойствам химические соединения и их смеси. Применяемые вещества должны обладать определенной вязкостью, быть совместимыми с пропеллентом, устойчивы к воздействию низких и высоких температур и не должны взаимодействовать с деталями аэрозольной упаковки. В качестве соразтворителей предпочтительнее применение неполярных веществ, поскольку даже малые количества воды могут вызвать гидролиз некоторых пропеллентов, что приводит к разложению активных веществ и коррозии аэрозольных баллонов.

Гетерогенные дисперсные системы, характеризующиеся присутствием твердой фазы, нерастворимой в жидком аэрозольном концентрате, называются *аэрозолями-суспензиями*. В аэрозолях-суспензиях активное вещество диспергировано в нелетучем растворителе, а пропеллент может быть включен в дисперсную фазу или в дисперсионную среду. В аэрозоли суспензии вводят вещества инертные в химическом отношении. Основным недостатком аэрозолей-суспензий — их термодинамическая неустойчивость, другими словами — возможность расслоения. Поэтому основными

числа характеристиками при разработке таких систем являются дисперсность и наличие агрегативной и седиментационной устойчивости.

### **Тип получаемой дисперсной системы – пены**

*Пенные аэрозоли* являются удобной лекарственной формой. Пена обеспечивает экономичное дозирование, лучше контактирует со слизистой оболочкой, придает лекарству пролонгированное действие. Их применяют в гинекологии, проктологии и других областях. Для получения пенообразующих аэрозолей необходимы эффективные пенообразователи, в малых концентрациях обеспечивающие получение обильной пены. Устойчивость пен зависит от многих факторов: концентрация пенообразователя, наличие электролита, кислотность среды, вязкость раствора, концентрация и тип пропеллента, наличие добавок. Пены, полученные из аэрозольных упаковок, оценивают по следующим показателям: внешний вид пены, тип выдачи ее из упаковки (плавная, прерывистая и др.), стабильность и время жизни, упругие свойства пены, высушиваемость во времени, смачивающие свойства, вязкость и дисперсность. Пены разделяют на три класса: водные, водно-спиртовые, неводные, содержащие органическую жидкость типа гликолей или минеральные масла.

Пенные аэрозоли на водной основе состоят из водной фазы, содержащей ПАВ и эмульгированный пропеллент. При высвобождении содержимого из баллона жидкий пропеллент бурно вскипает и образует пену. Концентрация пропеллента в водных пенах может быть от 3,5 до 89% и зависит от типа пропеллента. Пенные аэрозоли на водно-спиртовой основе состоят из этилового спирта, воды, пенообразователя и пропеллента, взятых в таких соотношениях, в которых они взаиморастворимы. При этом пенообразователь должен быть частично растворим в системе «вода-спирт» и полностью растворим в системе «вода-спирт-пропеллент». Неводные

Чистые пенные аэрозоли в качестве непрерывной фазы содержат минеральные соли, растительные масла, гликоли. Их свойства можно менять в зависимости от типа и концентрации ПАВ, пропеллента и неводной фазы. Такие пены мелкочаеистые, плотные (в некоторых случаях по консистенции они приближаются к кремам), более однородные по размерам пузырьков газа.

### **Тип получаемой дисперсной системы – пленки**

В мировой практике известно большое количество *пленкообразующих аэрозолей*. Их применяют в гинекологии, педиатрии, дерматологии, ветеринарии и других областях. Пленкообразующие аэрозоли отличаются тем, что выделяемая из баллона смесь обладает способностью полимеризоваться на поверхности ран. В аэрозольном баллоне пленкообразующего препарата обычно находится раствор полимера, лекарственного вещества, пластификатора и пропеллента. Принцип создания таких аэрозолей заключается в том, что легколетучая часть смеси испаряется, а на поверхности остаются полимеры, образующие быстро высыхающую и плотно прилегающую пленку, в состав которой включены лекарственные вещества. Пленка обеспечивает изоляцию поврежденной поверхности от инфицирования.

В качестве водорастворимых пленкообразующих веществ в пленкообразующих аэрозолях применяют сополимеры типа винилпирролидона с винил ацетатом, ацетобутират целлюлозы и другие. Для неводных пленкообразующих систем применяют сополимер гидроксивинилхлорида ацетата и себацновой кислоты, винилацетат, бензойную смолу и другие. 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 выраженными бактериостатическими свойствами, не иметь резкого и неприятного запаха.

Чистые помещения и высокопроизводительные технологические аппараты. Вместе с тем все пленкообразующие аэрозольные препараты имеют существенный недостаток. Используемая в них основа имеет недостаточную гидрофильность. Основы с низкой гидрофильностью не обеспечивают высвобождение и транспортировку лекарственного вещества в ткани, не оказывают осмотического действия. Все это снижает их лечебную эффективность.

### **Классификация аэрозолей по способу парентерального введения**

Особое место среди парентеральных лекарственных форм занимают *ингаляционные*. С их помощью производят введение лекарственных веществ через дыхательные пути. Производство аэрозолей для ингаляций, наполняемых в баллоны, снабженных дозирующими клапанами и находящихся под давлением, обладает характерными особенностями и к нему предъявляются специальные требования, в частности требования к размеру распыляемых частиц. Для того, чтобы лекарственный препарат попал в нижние отделы дыхательной системы человека, большинство распыляемых частиц должно иметь размеры 2—5 мкм. При высвобождении содержимого из баллона через отверстие распылительного клапана возникает механическое усилие, которое действует на жидкость, дробя ее на капли. После выхода продукта из баллона легколетучая часть смеси испаряется, в результате чего происходит вторичное измельчение капель.

Аэрозоли для нанесения лекарственных препаратов на *кожный покров* широко распространены при лечении ожогов и ран. Стоит отметить, что для нанесения лекарственных препаратов на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости все чаще применяют спреи, о которых будет рассказано далее.

При необходимости введения лекарственного препарата *в полости тела* (например, в гинекологии для лечения воспаления матки, в качестве

Чистые пенные аэрозоли используются в проктологии для лечения проктитов, колитов)

применяют пенные аэрозоли.

### *Классификация аэрозолей по виду аэрозольной системы*

#### **Двухфазные аэрозольные системы**

В аэрозольной упаковке пропеллент может находиться в газообразном и жидком состоянии. Если концентрат образует с жидким пропеллентом раствор, то в баллоне возникают две фазы: газовая (смесь насыщенных паров пропеллента, сжатого газа и других летучих жидкостей, включенных в рецептуру), которая занимает свободное пространство в упаковке, и жидкая (смесь продукта и жидкого пропеллента).

Для большинства двухфазных систем в качестве растворителей применяют следующие вещества: спирт этиловый, жирные и растительные масла, этилацетат, ацетон. Если в качестве пропеллента используют сжатый газ, то в качестве растворителей могут применяться вода, глицерин, гликоли, полиэтиленоксиды и другие растворители. В зависимости от растворителя концентрат-растворы подразделяются на водные, спиртовые, водно-спиртовые и неводные.

Двухфазные аэрозольные системы могут быть выданы из упаковки в виде аэрозоля-раствора, пленки, пены.

#### **Трехфазные аэрозольные системы**

Большинство фармацевтических аэрозолей представляют собой системы, в которых концентрат-раствор, эмульсия или суспензия не смешивается с жидким пропеллентом, и в баллоне находятся три фазы: газообразная (смесь насыщенных паров пропеллента, сжатого газа и других летучих жидкостей, включенных в рецептуру), жидкая фаза 1 (аэрозоль-концентрат), и жидкая фаза 2 (жидкий пропеллент).

## **РАЗДЕЛ 16. СТАБИЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### 16.1. Общие сведения о стабильности

Инъекционные растворы с каждым годом находят все более широкое применение в медицине. К лекарственным формам для инъекций Государственная фармакопея предъявляет ряд требований, одним из которых является стабильность. Стабильность лекарственных препаратов имеет особое значение, так как она во многом определяет экономику и рентабельность заводского производства. Кроме того, стабильность при хранении является важнейшим условием успеха лечения и главной характеристикой качества лекарственных препаратов. Однако процесс их стабилизации изучен недостаточно. Поэтому в настоящее время проблема стабильности лекарственных форм для инъекций в условиях расширения их ассортимента и увеличения выпуска является крайне актуальной.

В процессе приготовления и хранения растворов многие лекарственные вещества разрушаются с образованием неактивных и токсических продуктов под влиянием многих факторов. Например, при стерилизации инъекционных растворов и последующем их хранении возможно изменение некоторых лекарственных веществ. Решение проблемы стабильности может быть достигнуто изучением характера реакций, протекающих в лекарственных формах, с применением для этих целей физико-химических методов исследования.

Получение стойких растворов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих разложению лекарственных веществ, что достигается путем применения вспомогательных веществ-стабилизаторов, а также использования комплекса технологических приемов в процессе приготовления лекарственных форм.

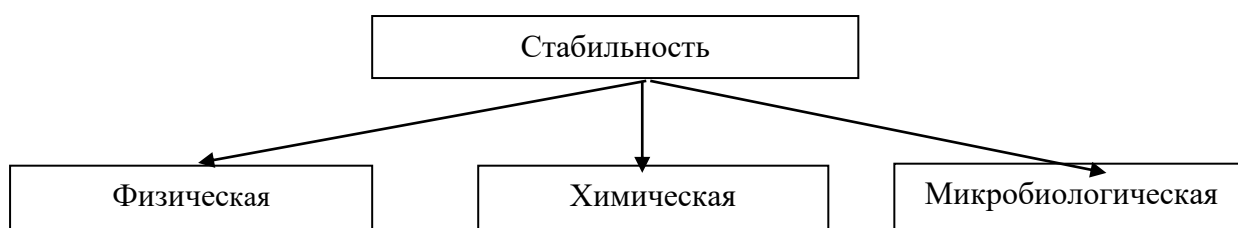
Стабильность- это способность препаратов сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение

Чистые вещества и изоляторы, предусмотренного требования и нормативной документации.

Изучение вопросов стабилизации- важная технологическая задача, так как 90% лекарственных веществ требует применение стабилизаторов или особых условий приготовления.

Стабильность лекарственных препаратов зависит от:

- температуры хранения;
- освещенности;
- состава окружающей среды;
- способа приготовления;
- вспомогательных веществ;
- вида лекарственной формы (особенно агрегатного состояния);
- упаковки.



Основной принцип стабилизации препаратов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению свойств лекарственных веществ.

Стабилизация инъекционных препаратов делится на три вида:

1. Физическими методами
2. Химическими методами
3. Комплексными методами

### ***Физические методы стабилизации***

Физические процессы, происходящие в лекарственных препаратах:

- расслаивание;
- изменение консистенции;
- испарение;
- сублимация.

### **Методы физической стабилизации**

#### 1. Защита лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий

- \* Насыщение воды для инъекций углеродом диоксида
- \* Заполнение флаконов раствором в токе инертного газа

#### 2. Применение лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки

- \* Кипячение воды с последующим быстрым охлаждением
- \* Перекристаллизация исходных веществ
- \* Обработка растворов адсорбентами

#### 3. Использование современного технологического оборудования, применение результатов научных исследований

- \* Использование лиофилизированных растворов обезвоженных лекарственных препаратов (путем сублимации и вакуумной сушки)
- \* Использование концентратов
- \* Использование неводных растворителей

Использование замороженных инфузионных растворов

### ***Химические методы стабилизации***

Химическая стабильность растворов зависит от качества растворителей и лекарственных веществ; класса и марки стекла флаконов; наличия кислорода в воде и растворах; pH растворов; температуры и времени стерилизации; наличия ионов тяжелых металлов; условий хранения препаратов.

Химические процессы, протекающие в лекарственных препаратах:



- \*омыление;
- \*реакция окисления-восстановления;
- \*декарбоксилирование;
- \*изомеризация;
- \*рацемизация;
- \*полимеризация;
- \*фотохимическая деструкция.

Химические методы предусматривают повышение стабильности лекарственных веществ и препаратов в целом путем добавления веществ – стабилизаторов. **Выбор стабилизатора зависит от природы лекарственных веществ; характера процессов, происходящих в растворе.**

**Стабилизаторы** – это вещества, повышающие химическую устойчивость лекарственных веществ в растворах для инъекций.

### **Требования, предъявляемые к стабилизаторам**

Стабилизаторы должны быть безопасными для больного как в чистом виде, так и в сочетании с компонентами лекарственного препарата (фармакологическая индифферентность);

должны быть разрешены к применению в медицинской практике;

должны быть эффективными в применяемых концентрациях (выполнять свое функциональное назначение);

химическая чистота;

доступность.

#### *Механизм действия стабилизаторов*

- перевод нерастворимых активных веществ в растворимые соль или комплексные соединения;
- создание определенного значения рН среды;
- подбор соответствующих систем растворителей;

### **Классификация лекарственных и стабилизаторов**

- *Вещества, препятствующие гидролизу:*
- \*Соли слабых оснований и сильных кислот и соли сильных оснований и слабых кислот
- *Вещества, препятствующие окислению:*
- \* Легкоокисляющиеся вещества

### **Стабилизация растворов лекарственных веществ, подвергающихся гидролизу**

*Гидролиз* – реакция ионного обмена между различными веществами (соли, эфиры и др.) и водой.

Схема процесса гидролиза



где: BA – гидролизующееся вещество; НА и ВОН – продукты гидролиза.

*Факторы, влияющие на степень гидролиза:* химическая природа соли, температура; концентрация соли.

### **Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ**

Окисление лекарственных веществ в процессе приготовления инъекционных растворов происходит в присутствии кислорода, содержащегося в воде и над раствором. Процесс окисления значительно усиливается под влиянием сенсibiliзирующих факторов: свет, тепло, значение рН среды и др.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ осуществляется путем:

- Введение в состав лекарственного препарата антиоксидантов;
- Введение комплексонов для связывания ионов тяжелых металлов;
- создание оптимальных границ рН;

Чистые помещенные в темноту флаконы (использование азота, вакуум, наполнение в токе инертного газа);

- использование светонепроницаемой тары для уменьшения иницирующего влияния света.

Для стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ в фармацевтической практике применяют вспомогательные вещества, препятствующие окислению – **антиоксиданты**.

Требования, предъявляемые к антиоксидантам: безвредность в применяемых дозах как самих антиоксидантов, так и продуктов их метаболизма и образующихся ингредиентов (отсутствие раздражающего и аллергизирующего действия); эффективность при минимальных концентрациях; хорошая растворимость в дисперсионной среде.

*Классификация антиоксидантов:*

\*По действию: прямые(сильные восстановители) и косвенные («отрицательные катализаторы» или антикатализаторы)

\*По растворимости: растворимые воде и растворимые в маслах

К *прямым антиоксидантам* относятся сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению, чем стабилизируемые ими лекарственные вещества.

**Прямые антиоксиданты:**

\*Вещества, препятствующие образованию активных радикалов из гидропероксидов (фенолы, нафтолы, ароматические амины и др.)

\* Вещества, разрушающие гидропероксиды (соединения содержащие атомы серы, фосфора и азота),

\* Вещества, обрывающие цепь окисления по реакции с алкильными радикалами (хиноны, нитросоединения, молекулярный йод).

К *косвенным антиоксидантам* относятся вещества, которые связывают в практически недиссоциируемые соединения катионы металлов, попадающие в растворы лекарственных веществ как примеси из

Чистые лекарственные препараты и являющиеся катализаторами окислительных процессов (лимонная, салициловая, виннокаменная кислота, унитиол, аминокислоты, тиомочевина и др.)

**Микробиологическая нестабильность** –изменения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера под воздействием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов или ферментов).

Предотвратить микробиологическую нестабильность растворов для инъекций возможно путем добавления к ним различных химических веществ антибактериального действия – противомикробных стабилизаторов (консервантов).

**Консерванты** –вспомогательные вещества,применяемые дляпредотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Выбор консерванта определяется: составом лекарственного препарата, рН среды, режимом применения препарата.

Лекарственные средства для внутривенных, интравитреальных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, *не должны содержать консервантов.*

### **Требования, предъявляемые к консервантам**

- \* фармакологическая индифферентность в используемой концентрации (отсутствие общетоксического, аллергизирующего и местнораздражающего действия);
- \* широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;
- \* хорошая растворимость в дисперсионной среде;

Чистые химическая индифферентность (отсутствие химического

взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами, упаковочным материалом;

\*стабильность в широком интервале рН и температуры в течение срока годности лекарственного препарата;

\*отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;

\*поддержание стерильности лекарственных форм в течение всего времени их применения (надежная антимикробная активность);

\*отсутствие способности к образованию устойчивых форм микроорганизмов.

Консервирование не исключает строгого соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов о виду действия на микроорганизмы они бывают бактериостатического и бактерицидного действия.

## РАЗДЕЛ 17. БИОФАРМАЦИЯ - ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ

### 17.1. Общие сведения о биофармации

**Биофармация** — раздел фармацевтической науки, который изучает зависимость действия лекарственных препаратов от фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность. Этим словом удачно и достаточно полно определен комплекс зависимостей, связывающий между собой лекарственное вещество и лечебный (профилактический) эффект приготовленного лекарственного препарата.

Впервые термин «биофармация» (biopharmaceutics) появился в США в 50-х годах XX столетия благодаря работам американских ученых Леви и Вагнер, которые в составе токсикологической группы ВОЗ при ООН занимались сбором и анализом летальных исходов при лечении антикоагулянтами (США), противосудорожными средствами (Австралия), сердечными гликозидами (Германия). Было установлено, что лекарственные препараты одного состава, но произведенные разными фармацевтическими предприятиями, отличались различной терапевтической эффективностью - были «терапевтически неэквивалентны». Выяснилось, что это было обусловлено целым рядом причин (фармацевтических факторов), которые имеют биологическое значение: физико-химическими свойствами лекарственных веществ, подбором вспомогательных веществ, особенностями технологических процессов. С этого момента лекарственные препараты стали рассматриваться не как некая механическая смесь лекарственных и вспомогательных веществ, а как сложные физико-химические системы способные взаимодействовать с биологическими системами.

Биофармация как теоретическая основа технологии лекарственных форм изучает роль фармацевтических факторов, исследует биологическую доступность препаратов и методы ее определения; разрабатывает методы определения лекарственных веществ в биологических жидкостях; изучает фармакокинетику препаратов в зависимости от содержания действующего (лекарственного) вещества в крови и других биологических жидкостях.

### **Фармацевтические факторы влияющие на биодоступность**

В настоящее время все факторы влияющие на лечебные эффекты лекарственных препаратов подразделяют на *экзогенные и эндогенные*. К экзогенным относятся фармацевтические факторы (связанные с лекарственным препаратом), и факторы окружающей среды (сезоны года, температура, освещенность). Эндогенные (медико-биологические) факторы

числа обусловлены особенностями организма. К эндогенным факторам относятся физиологические, патофизиологические, клинические факторы.

Тщательные исследования процессов всасывания лекарственных веществ показали, что на терапевтическую активность (эффективное высвобождение лекарственных веществ) особое влияние оказывают следующие факторы, которые названы **фармацевтическими**:

- *Химическая природа лекарственного вещества* (например, соль, кислота, комплексные соединения). Проведенные исследования показали, что химическая модификация вещества значительно сказывается на кинетике всасывания и высвобождения его из организма. Она обязательно учитывается при разработке новых лекарственных препаратов. Кинетика высвобождения и всасывания во многом обусловлена характером лекарственного вещества. Одно и то же вещество может быть использовано в качестве лекарственного вещества в разных химических состояниях. В простейших случаях это может касаться солеобразования того или иного активного вещества. Например, алкалоид хинин из основания может быть переведен в разные соли: сульфат, хлорид, бромид. Его растворимость при этом будет разная. При сохранении основной функции хинина эти соли как обладающие разной растворимостью будут иметь разную кинетику всасывания.

При переходе через липоидный барьер (стенка желудка, кишечника) большую роль играет степень ионизации. Вещества могут иметь кислый или щелочной характер. В зависимости от pH они могут быть в ионизированной или неионизированной форме. Концентрация водородных ионов влияет на растворимость, коэффициент распределения лекарственных веществ.

- *Физическое состояние лекарственного вещества* (форма кристалла, размер частиц, распределение частиц по размерам, пористость, наличие или отсутствие заряда на их поверхности и т.д.). Оно оказывает значительное влияние на его биологическую активность. Накоплено достаточное

Количество экспериментального материала о зависимости структуры веществ от их биологической активности. Многочисленными исследованиями установлены точные количественные характеристики зависимости между скоростью и полнотой всасывания лекарственных веществ и их концентрацией и размером частиц. Такая тривиальная технологическая операция, как измельчение, имеет непосредственное отношение к фармакологическому эффекту лекарства: с уменьшением размера частиц резко увеличивается поверхностная энергия измельчаемого лекарственного вещества. При тонком измельчении лекарственные вещества лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях. Например, установлено, что при назначении сульфадимезина в виде порошка обычной степени измельчения и сверхтонкого измельчения (микронизированного) максимальная концентрация сульфаниламида достигается в крови людей на 2 часа раньше в случае использования микронизированного препарата. При этом пиковые (максимальные) концентрации препарата оказываются на 40 % выше, а общее количество всасывающегося сульфадимезина на 20% больше, чем при назначении порошка препарата обычной степени измельчения. Выбор степени измельчения порошка должен быть научно обоснован. Нельзя считать правильным стремление к получению в каждом случае микронизированного порошка. Резкое уменьшение размеров препарата вызывает быструю инактивацию, выведение его из организма, иногда усиление побочного действия. С увеличением степени дисперсности частиц эритромицина и пенициллина снижается их противомикробная активность. Прием нитрофурантоина (противомикробное средство, применяемое при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей) в виде сверхтонкого порошка увеличивает токсичность препарата на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. В этом случае нитрофурантоин назначают в лекарственных формах, в которых он диспергирован в форме крупных



кристаллов. Микронизация не всегда увеличивает скорость растворения и абсорбцию лекарственного вещества, в частности, вследствие плохой смачиваемости труднорастворимых веществ. Для повышения биодоступности плохорастворимых веществ в состоянии сверхтонкого измельчения, преодоления процессов агломерации и агрегации в 1961 г. предложен метод введения лекарственных веществ в *твердые дисперсии*. Следовательно, выбор степени измельчения лекарственных веществ должен осуществляться с учётом влияния на биодоступность препаратов.

• **Полиморфизм** - способность одного и того же вещества образовывать несколько кристаллических модификаций, различающихся показателями кристаллической структуры и, как следствие этого, характеризующихся различными физическими свойствами. Получение той или иной полиморфной модификации вещества определяет комплекс внешних условий, из которых лучше изучены температурный фактор, природа растворителя, его наличие или отсутствие, введение различных вспомогательных в-ществ в лекарственные формы, сушка, давление. 30 % всех органических веществ существует в двух и более кристаллических модификациях. Для сульфаниламидов известно 49 модификаций, а для антибиотиков - около 120. В процессе кристаллизации полиморфных веществ образуется кристаллическая структура вещества, имеющая минимум свободной энергии и обладающая малой устойчивостью. Лекарственное вещество может быть представлено несколькими кристаллическими модификациями, имеющими специфические свойства (физические и фармакотерапевтические). От этого зависит стабильность и эффективность препарата. Обычно менее стабильные кристаллические модификации характеризуются большей растворимостью в физиологических жидкостях и лучшей всасываемостью. Рибофлавин (мета-стабильная форма) растворяется в концентрации 1200 мг/л, стабильная - 60 мг/л. Форма II преднизолонрастворяется в 14 раз быстрее формы I (стабильной) и в два

числа быстрее обеспечивают поступление стероида в кровь, чем форма I, в виде подкожном введении. Сертралина гидрохлорид имеет 5 полиморфных модификаций с различной антидепрессивной активностью. Для рациональной технологии суппозиторий необходимо учитывать явление полиморфизма масла какао. Установлено, что одно и то же лекарственное вещество в кристаллическом виде обладает иным спектром действия, чем в аморфном виде. Кроме того, различные виды кристаллической структуры одного и того же лекарственного вещества действуют неадекватно. Так, суспензия микрокристаллической формы инсулина действует почти в два раза длительнее, чем суспензия инсулина аморфной формы. Оптические модификации лекарственного вещества также могут существенно влиять на его активность. Так, клопидрогрел (антиагрегантное средство) существует в виде 2-х изомеров, из которых активен правовращающий S-энантиомер, R-энантиомер является примесью. Талидомид (снотворное средство) в виде правовращающего изомера оказался токсичным, проявляя тератогенные свойства, поэтому был снят с производства. Таким образом, результаты исследования полиморфизма лекарственных веществ необходимо использовать для повышения эффективности лекарственной терапии и избежания ошибок при производстве и оценке качества лекарств. Модификация физического состояния лекарственных веществ может принести как экономические выгоды народному хозяйству за счёт уменьшения дозы лекарственного вещества, так и сохранение лечебного действия препарата.

*Вспомогательные вещества, их природа, количество.* Именно биофармация расширила и сформировала правильное понимание места и роли вспомогательных веществ. До начала 60-х годов вспомогательные вещества рассматривались только как индифферентные наполнители, формообразователи и другие технологические агенты. Вспомогательные вещества обеспечивали соответствующую форму и объем лекарству,

число таблеток, форма, упаковка, изготовления и транспортировки. Их выбор диктуется чисто технологическими, нередко экономическими соображениями. Вместе с тем известно, что абсолютно индифферентных для человеческого организма вспомогательных веществ не существует! Вспомогательные вещества могут усилить или ослабить действие лекарственных веществ, изменить характер действия под влиянием различных причин: комплексообразования, молекулярных реакций и т. д. Способность лекарственной формы к высвобождению лекарственных веществ зависит от их свойств и количества. Рассмотрим влияние некоторых вспомогательных веществ на качество таблеток и их терапевтическую эффективность.

**Разбавители.** Ранее считали, что *лактоза* является индифферентным веществом. Но замена кальция сульфата двухводного на лактозу в таблетках фенитоина (дифенина) привела к увеличению концентрации фенитоина в крови в несколько раз, что привело к летальным исходам в Австралии при лечении эпилепсии. В Российской Федерации таблетки дифенина изготавливают с добавлением натрия гидрокарбоната с целью улучшения его растворимости за счёт образования натриевой соли дифенина. Присутствие лактозы в имплантационных таблетках с тестостероном увеличивает скорость всасывания тестостерона, но уменьшает скорость всасывания пентабарбитала и снижает активность изониазида. При совместном назначении ацетилсалициловой кислоты с лактозой наблюдается резкое угнетение процессов ее всасывания и снижается её терапевтическая активность.

**Разрыхлители** способствуют быстрому механическому разрушению таблетки в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения лекарственных веществ. В группу разрыхлителей входят неионогенные ПАВ, например, твины и спены. Введение твина 80 в количестве до 0,5% от общей массы таблетки уменьшает время распадаемости и ускоряет всасывание противосудорожных средств. Однако при увеличении концентрации твина 80 до 3% возможно снижение прочности и стабильности таблеток. В

Число смертей при приеме больших доз таблеток дигоксина умерло несколько человек. Фирма, выпускающая эти таблетки, для улучшения внешнего вида ввела в пропись таблеток спен, который способствовал всасыванию дигоксина в течение нескольких минут и, как следствие, приводил к передозировке препарата.

**Склеивающие вещества** используются в таблеточном производстве для придания прочности таблеткам. Это 1-15% слизи крахмала, сахарный сироп, 1-2% водный раствор метилцеллюлозы, 4-8% спиртовой раствор этилцеллюлозы, 1% водный раствор NaКМЦ, 3% раствор ОПМЦ, 10% водный раствор поливинилпирролидона. Склеивающие вещества влияют на скорость растворения некоторых лекарственных веществ. Так, высокомолекулярные соединения, растворимые в неполярных растворителях, увеличивают скорость растворения фенобарбитала, преднизолона, метилдофы (допегита). Гидрофильные склеивающие вещества уменьшают скорость их растворения. При этом время распадаемости таблеток в обоих случаях остается одним и тем же. В присутствии поливинилпирролидона резко снижается антимикробная активность левомицетина. Однако, введение поливинилпирролидона в состав таблеток с преднизолоном, гризефульвином повышает их всасывание и эффективность.

Как правило, с увеличением концентрации и вязкости раствора склеивающего вещества возрастает прочность таблеток и ухудшается распадаемость. Избыточное количество склеивающих веществ может явиться одной из причин цементации таблеток при хранении и значительного уменьшения их биологической доступности.

- *Влияние одновременно принятых медикаментов.* Этот фактор является немаловажным, так как может привести к летальному исходу пациента. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется оценке возможности одновременного принятия нескольких лекарственных препаратов с учетом особенностей организма пациента.

Чистые вещества и препараты в форме таблеток и суппозиториев. Этот фактор оказывает влияние на скорость всасывания лекарственных веществ, их концентрацию в биожидкостях, характер распределения в тканях и органах. Выбор лекарственной формы одновременно определяет и способ (путь) введения лекарства в организм. Эффективность лекарственного вещества зависит от того, какой путь совершит лекарство до того, как оно попадает в кровь. При ректальном способе введения часть лекарственных веществ проникает в кровяное русло, минуя печень, иные лекарственные вещества при пероральном пути введения подвергаются химическому воздействию ее ферментов, а также желудочного сока, желчи и сока поджелудочной железы. Следовательно, сила воздействия лекарственного вещества при ректальном пути введения больше, чем при пероральном применении. При выборе пути введения учитывается также, какой характер действия ожидается от лекарственного вещества (преимущественно местное или общее -на весь организм). Все эти вопросы находят должное освещение при разборе элементов фармакокинетики.

При изучении введения цистамина гидрохлорида в организм в таблетках и суппозиториях оказалось, что препарат из суппозитория всасывается быстрее и полнее, чем из таблеток. Было установлено, что через час после введения из суппозитория всасывается 85,3 %, а из таблеток только 58 % препарата.

Оптимальная активность лекарственного вещества достигается только назначением его в рациональной, научно обоснованной лекарственной форме.

- *Установление точной дозировки.*

- *Фармацевтическая технология* во многом обуславливает качество препарата, в том числе его терапевтическую эффективность. Процесс превращения исходных лекарственных веществ в лекарственный препарат - это, прежде всего, технологический процесс. Способ получения

Чистота лекарственных препаратов во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность его всасывания и, в конечном итоге, его терапевтическую эффективность. Например, от избранного способа эмульгирования касторового масла зависит степень его дисперсности, а, следовательно, и скорость омыления масла в щелочной среде кишечника и последующий послабляющий эффект.

Выбор способа гранулирования при получении таблеток обуславливается сохранностью многих лекарственных веществ в готовой лекарственной форме. Распространенной стадией технологического процесса является влажная грануляция с последующей сушкой, при которой наблюдаются изменения поверхностных и дезинтегрирующих свойств таблеток: дисперсности, прочности, растворения. При влажной грануляции часто имеют место деструктивные процессы типа гидролиза, окисления, изомерии. Величина давления, создаваемого при изготовлении таблеток, определяет не только физико-химические свойства (например, прочность), но и способность их распадаться и высвобождать лекарственное вещество.

*Определение роли физиологических факторов, свойственных отдельным лицам.* На некоторых зарубежных фармацевтических предприятиях (например, Novartis, Швейцария) в настоящее время разработана технология оценки возможности использования того или иного лекарственного вещества или группы веществ по анализу крови пациента.

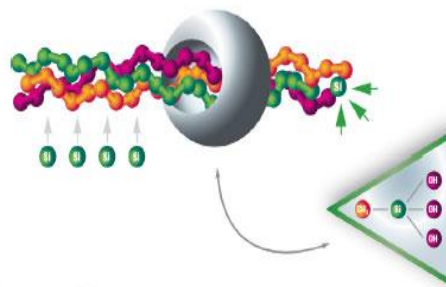
В каждом случае изготовления препарата должны быть подобраны фармацевтические факторы с учетом всестороннего их влияния на активные и побочные реакции лекарственного вещества. Следует применять только те вещества, те технологические процессы, создавать те лекарственные формы, которые будут обеспечивать получение терапевтически адекватных препаратов с требуемой активностью.

## РАЗДЕЛ 18. БИОДОСТУПНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### 18.1. Общие сведения о биодоступности

В последние годы некоторые производители начинают обращать наше внимание на биодоступность производимых препаратов. И многие из нас уже знают, что, к примеру, «живые» витамины и добавки усваиваются быстрее и легче, чем синтезированные. Сегодня мы хотели бы подробнее рассказать о том, почему это происходит, и что же это такое - «биодоступность».

Начнём с краткого описания, как происходит усвоение организмом любого вещества, попавшего в желудок. Получив что бы то ни было (продукт, добавку, витамин и т.д.), наша система пищеварения включается в процессы растворения, расщепления, а затем усвоения (всасывания) полученных веществ. Далее, уже на клеточном уровне, куда вещества доставлены током крови, происходит синтез тех из них, кого наш организм признал необходимыми.



На каждом этапе неминуемо происходит потеря части веществ, обусловленная их свойствами – что-то не расщепляется, не растворяется, и, пройдя по кишечнику, затем выходит с калом. Другая часть веществ будет расщеплена, но на слишком мелкие молекулы, малопригодные для синтеза. Следующая часть материала пригодна для синтеза, но в итоге мы имеем совсем не тот конечный продукт, на который рассчитывали. Процент потерь может быть разным – чем больше физическое и биохимическое отличие исходного материала от конечного продукта (если говорить об опорно-

Чидвигательном аппарате, то это вещества для построения хряща, суставной сумки, связок, создания синовиальной жидкости), тем больше потери.

И количество этих потерь как раз и характеризуется степенью биодоступности продукта или препарата. Биодоступность - главный показатель.

То есть, чем более биодоступен препарат, тем меньшими будут потери вещества при его усвоении и использовании организмом.

Давно известно, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов основана на совокупности процессов взаимодействия лекарственного средства с организмом. Это взаимодействие включает в себя процессы высвобождения и всасывания лекарственного вещества в организме, процессы распределения и элиминации (выведения), которые в итоге и определяют уровень эффективности лекарственного препарата.

В современной фармации данный комплекс процессов объединяется термином **LADMER**:

**Liberation** – высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы;

**Absorption** – всасывание лекарственного вещества;

**Distribution** – распределение лекарственного вещества в различных средах организма;

**Metabolism** – процессы биотрансформации лекарственного вещества;

**Elimination** – выведение лекарственного вещества из организма;

**Response** – эффект, оказываемый лекарственным веществом.

Очевидно, что фармакологическая активность лекарственных веществ, а следовательно и их терапевтическая эффективность во многом определяется процессами их высвобождения из лекарственной формы, скоростью и полнотой их поступления в системный кровоток, а затем в те органы и ткани, в которых происходит их специфическое действие. Эта особенность лекарственных препаратов формулируется понятием



число «биологическая доступность» или «биодоступность». Данное понятие является «краеугольным камнем» биофармации как науки.

Существуют ряд определений понятия «биодоступность»:

☉ «**Биодоступность**– степень, с которой лекарственное вещество всасывается из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит» (Chiou W.L., Riegelman S., 1970).

☉ «**Биодоступность**– часть дозы препарата (%), достигшая системного кровотока в неизменном виде после внесосудистого введения препарата» (Н. Н. Каркищенко, 2001).

☉ «**Биодоступность**– часть принятой внутрь дозы лекарственного вещества, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и пресистемного метаболизма (Ю.Б. Белоусов, 2002).

Согласно «Методическим указаниям по проведению качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств», утвержденных 10.02.2004 МЗ РФ, «**Биодоступность** отражает количество неизменного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания) относительно исходной дозы лекарственного средства».

Исследования биодоступности проводят в форме сравнительных экспериментов: препарат в исследуемой лекарственной форме сравнивается с таким же лекарственным средством в стандартной лекарственной форме. Различают **биодоступность абсолютную и относительную**. При определении абсолютной биодоступности в качестве стандартной формы используют внутривенную инъекцию. биодоступность которой соответствует 100 %, так как лекарственной вещество поступает в кровообращение без влияния эффекта первичного прохождения через печень (эффект «first pass»). При определении относительной биодоступности (выражается в процентах) в

Число веществ стандартизированной формы используется водный раствор или суспензия

микроизированного препарата, нерастворимого в воде, которые вводят *per os* или *per rectum*. При определении биодоступности *in vivo* последовательно забирают пробы биожидкостей в течение определенного времени из различных мест (венозная, артериальная кровь, моча) после назначения однократной или многократно повторяющихся доз.

Какими количественными параметрами можно охарактеризовать биодоступность лекарственного препарата? Очевидно, что оценка биодоступности лекарственного препарата в первую очередь должна давать ответы на вопросы: насколько быстро и полно лекарственное вещество всасывается в организме из лекарственной формы, как долго и в какой концентрации лекарственное вещество находится в организме?

$$БД = \frac{A_{ис} 100\%}{A_{см}}$$

где

$A_{ис}$ . – количество лекарственного вещества, всосавшееся из исследуемой лекарственной формы;

$A_{см}$ . – количество лекарственного вещества, всосавшееся из стандартной лекарственной формы.

В крови определяют содержание лекарственного вещества и на основании полученных данных строят график зависимости концентрации исследуемого препарата от времени для стандартной и исследуемой лекарственных форм.. Наиболее важными фармакокинетическими параметрами характеризующими скорость и полноту всасывания лекарственного вещества в системный кровоток и, соответственно биодоступность лекарственных препаратов являются:

**Максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови ( $C_{max}$ )** -отражает скорость и полноту всасывания лекарственного вещества. Данный показатель имеет крайне важное значение с точки

лекарственного вещества в крови и соответственно терапевтической эффективности лекарственного препарата. Лекарственное вещество при использовании в одной лекарственной форме может полностью всасываться, но не достигать максимальной эффективной концентрации, в другой лекарственной форме может достигать МЭК и оказывать терапевтическое действие, и наконец может достигать минимальной токсической концентрации (МТК) и вызывать побочные эффекты.

**Время достижения максимальной концентрации в крови ( $T_{max}$ )** - отражает скорость всасывания вещества и, соответственно скорость наступления терапевтического эффекта. При использовании лекарственного вещества в различных лекарственных формах минимальная эффективная концентрация и терапевтический эффект могут быть достигнуты через разные временные промежутки. Соответственно будут различаться и показания к применению лекарственных препаратов.

**Площадь под кривой «концентрация—время» ( $AUC_{0-t}$ )** (от момента введения до момента времени  $t$ ) -параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения и отражает количество лекарственного вещества, поступившего в кровь. Является наиболее важным параметром биодоступности. Современные биофармацевтические исследования направлены на установление зависимости между фармакокинетическими характеристиками препаратов и выбором его физико-химических параметров, лекарственной формы и пути введения, вспомогательных веществ и технологического процесса. Степень фармакологического действия препарата зависит, прежде всего, от количества лекарственного вещества, всасывающегося в организм. В свою очередь на процесс всасывания влияет такой фармацевтический фактор, как лекарственная

необходимые условия для высвобождения и транспорта веществ с места введения в область фармакологического действия.

Лекарственный препарат сразу попадает в системный кровоток только при внутрисосудистом введении. При всех других способах введения этому предшествует целый ряд разнообразных процессов. Прежде всего, лекарственное вещество должно высвободиться из лекарственной формы - таблетки, капсулы, суппозитория, мази и т. д. Таблетки сначала разрушаются, только после этого лекарственное вещество переходит в раствор. У капсул сначала растворяется оболочка, затем высвобождается лекарственное вещество, которое только после этого переходит в раствор. При введении в виде суспензии лекарственное вещество растворяется под воздействием жидкостей организма (слюна, желудочный сок, желчь и т. д.). Основа суппозитория тает в прямой кишке, и тогда лекарство становится способным к растворению и всасыванию. Скорость всасывания может уменьшаться, а продолжительность действия увеличиваться, если препарат вводится в виде нерастворимых комплексов, которые потом распадаются в области введения, образуя форму, растворимую в воде.

Когда лекарство перешло в растворимую, пригодную к поглощению из места введения форму, ему еще предстоит преодолеть ряд мембран, перед тем как проникнуть в капиллярное русло и попасть в системный кровоток. В зависимости от места поглощения проникновение в капиллярное русло не всегда эквивалентно попаданию в системный кровоток. Препарат, введенный перорально или ректально, поглощается капиллярами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), после чего через мезентериальные вены попадает в портальную вену и печень. Если препарат быстро метаболизируется в печени, то определенная его часть превращается в метаболиты еще до того, как он окажется в системном кровотоке. Данное

Число веществ, считающихся пресистемными, зависит от названия пресистемного метаболизма или эффекта первого

прохождения. Для того чтобы попасть в мозг, глаз, грудное молоко и ряд других органов и тканей, лекарству необходимо преодолеть также специальные биологические барьеры, такие как гематоэнцефалический, гематоофтальмический, плацентарный и др.

Таким образом, когда лекарство вводится в организм внесосудистым путем, целый ряд химико-фармацевтических и медико-биологических (эндогенных) факторов способен оказать существенное влияние на его биодоступность.

Рассмотрим наиболее существенные эндогенные факторы, способные влиять на биодоступность лекарств, а следовательно, на их терапевтическую эффективность и токсичность.

К эндогенным факторам, влияющим на биодоступность лекарств, относят физиологические (функциональное состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - рН, интенсивность моторики; наличие пресистемного метаболизма, масса тела, пол, возраст, характер пищи, физическая активность, беременность, биологические ритмы), патофизиологические (патологические состояния желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, уровень транспортных белков в крови, генетически обусловленная разница в биотрансформации лекарственных веществ с пресистемным метаболизмом), клинические (выбор схемы дозирования, путь введения, место инъекции, интеракция одновременно или последовательно вводимых лекарственных веществ).

**Функциональное состояние ЖКТ.** Большинство лекарств представляют собою слабые основания или кислоты, поэтому при приеме внутрь степень их всасывания и биодоступность будет сильно изменяться в зависимости от рН желудочного или кишечного сока. Кстати, изменение рН могут вызвать параллельно назначаемые лекарственные средства более высокой кислотности или основности, а также такие заболевания

Число помеченных и биодоступных молекул

также являющаяся болезнью, анацидный гастрит. Повышение кислотности желудочного сока и закисление щелочного содержимого кишечника повышает всасывание и биодоступность лекарств-кислот, но понижает поступление в организм лекарств-оснований. Изменения биодоступности иного рода наблюдаются при защелачивании среды желудочно-кишечного тракта. С учетом этих особенностей фармакокинетики лекарства назначаются за 1 ч, 30 мин, 15 мин до еды, во время еды, через 1-2 ч после еды, о чем больной должен быть четко осведомлен. Если проводится комбинированная терапия и оба препарата, один из которых явно изменяет рН желудочного или кишечного содержимого (антациды, ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота), принимаются внутрь, то время их приема должно быть разобщено не менее чем на 3-4 ч. В противном случае эффективность фармакотерапии резко ослабевает. Следует также обратить внимание на то, что ряд лекарственных веществ частично разрушаются под воздействием желудочного сока и их биодоступность понижается. Такие лекарства должны быть назначены внутрь в межпищеварительный период (за 1-2 ч до еды или через 2 ч после еды – эритромицин и др. макролиды) либо вообще не могут быть использованы перорально (бензилпенициллин, ампициллин, инсулин, АКТГ, вазопрессин и др.). Немаловажную роль в реализации полноты всасывания и биодоступности медленно всасывающихся лекарств играет моторика желудка и кишечника. Усиление моторики, а следовательно эвакуации, увеличивает полноту и скорость всасывания таких лекарств, а ее угнетение приводит к противоположным результатам. Модификация моторики миотропными спазмолитиками, холиноблокаторами, прокинетиками, слабительными, антидиарейными (лоперамид) средствами и прием внутрь на таком фоне медленно всасывающихся лекарств (тетрациклин, ампициллин, дигоксин) ведет к аналогичным

Числительными, поэтому необходимо учитывать подобные взаимодействия между лекарственными препаратами.

### Элементы фармакокинетики

**Фармакокинетика** — область науки, изучающая движение лекарств в организме. Содержание предмета составляет изучение количественных и качественных изменений лекарственных веществ в крови, других жидкостях организма и органах, а также изучение механизмов, обуславливающих эти изменения.

Стадии движения лекарственного вещества в организме следующие:

- высвобождение из лекарственной формы (либерация),
- всасывание лекарственных веществ (абсорбция);
- распределение лекарственных веществ в организме;
- биотрансформация (метаболизм);
- выведение лекарственных веществ из организма (элиминация).

Необходимый лечебный эффект достигается сложным путем, которым должно пройти любое лекарственное вещество в организме.

**Первой стадией** является путь введения лекарственного препарата - пероральный, ректальный, нанесение на кожу или слизистую оболочку, инъекционный и т.д. На этой стадии лекарственное вещество должно высвободиться из формы, в которую облечено, и продиффундировать (пройти путь) до назначенного места абсорбции (всасывания).

**На второй стадии** лекарственное вещество, перешедшее в биологическую жидкость или ткань, всасывается, подчиняясь законам диффузии. На кинетику диффузии оказывают влияние как фармацевтические, так и физиологические факторы. К числу первых нужно отнести влияние сопровождающих веществ (например, ПАВ), повышающих кинетику диффузии, а также влияние технологических факторов (например, механической прочности таблеток) на скорость растворения веществ,

находящихся в них. Кинетика диффузии одновременно зависит от свойств и состояния клеточных мембран, ферментной активности клетки и др.

Важное значение для всасывания имеют, несомненно, такие физиологические факторы, как возраст, пол и состояние организма. Физиологическим факторам

Всасывание (абсорбция) лекарственных веществ

**Под всасыванием, или абсорбцией,** понимают восприятие лекарственного вещества кровью или лимфой с пограничных поверхностей тела после его высвобождения из лекарственной формы (либерации). Для осуществления процесса всасывания лекарственного вещества, если оно вводится не внутрисосудисто, необходимы два условия:

- действующий ингредиент лекарства должен высвободиться из лекарственной формы;
- высвобожденное вещество должно достигнуть поверхности всасывания (диффузия к месту абсорбции).

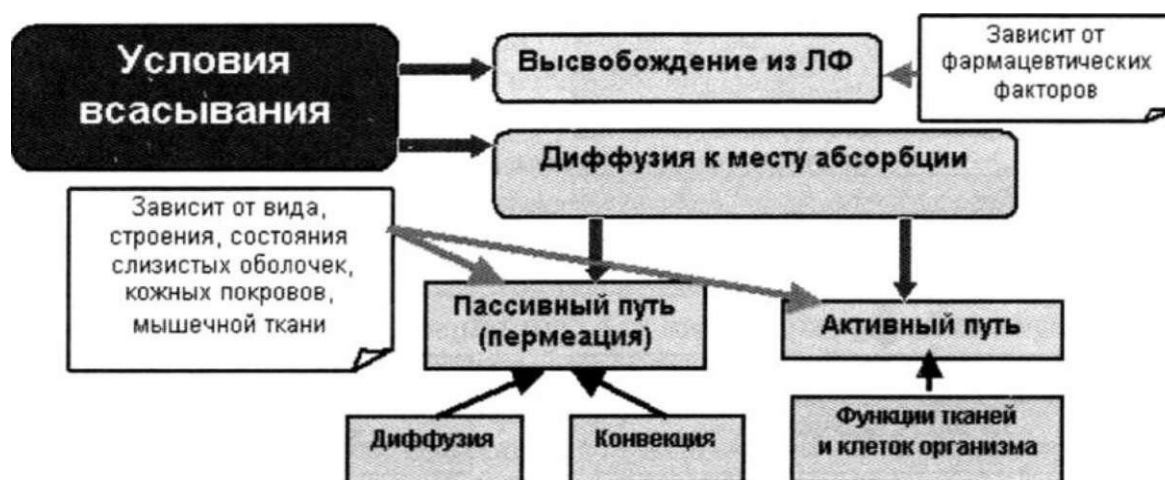


Рис. 18.2. Схема процесса движения лекарственного вещества с места введения в системный кровоток

Дальнейший транспорт ЛВ осуществляется пассивным путем (диффузия или конвекция) и активным путем (функция тканей и клеток организма).

Схема процесса движения лекарственного вещества с места введения в системный кровоток представлена на рис. 18.1



Чистые вещества и растворы действующего вещества из лекарственной формы в полной мере зависит от фармацевтических факторов. Дальнейший транспорт ЛВ зависит от вида, строения, физиологического состояния слизистых оболочек, кожных покровов, мышечной ткани.

Действие ЛВ представляет собой результат его взаимодействия с клетками соответствующих тканей того или иного органа и, в конечном счете, всего организма. Следовательно, первый этап транспорта молекул ЛВ с поверхности всасывания начинается с проникновения его через клеточную мембрану. Этот вид транспорта Л В, известный под названием **пермеация**, может протекать путем диффузии и конвекции (пассивный транспорт).

**Диффузия.** Движущая сила этого процесса — разность концентраций ЛВ с внешней и внутренней стороны мембраны.

**Конвекция.** Перенос растворимых молекул осуществляется под влиянием движения растворителя. Интенсивность и направленность движения определяются разницей давлений растворителя между внешней и внутренней стороной мембраны.

**Процесс распределения лекарственных веществ** - это поступление препаратов из системного кровотока в различные органы и ткани. Под этим процессом понимается распределение лекарственных веществ как в транспортирующих средах - *дистрибуция*, так и в организме в целом — *инвазия*.

Лекарственные вещества, поступившие в кровь любыми путями, находятся в растворенном состоянии в солевом составе крови, как в свободном, так и в связанном состоянии с элементами крови, белками, липопротеинами. Лекарственные вещества разносятся кровью по всему организму и равномерно распределяются во всем объеме крови до установления состояния подвижного равновесия в соответствующем органе. Через органы с интенсивным кровообращением (сердце, легкие, мозг,

печень) протекать большее количество крови и соответственно будет протекать больше ЛВ.

Для наступления специфического действия Л В необходимо достижение минимальной его концентрации в организме, которая определяется как минимальная лечебная доза (начальная доза). Дальнейшее усиление реакции организма на введенное лекарственное вещество будет зависеть от увеличения его количества до эффективной лечебной дозы и от того, как долго избранная лекарственная форма сможет обеспечить стабильную концентрацию лекарственного вещества.

Главным результатом процесса распределения ЛВ является поступление лекарственных препаратов к месту действия, где в зависимости от механизма действия они проявляют свою биологическую активность.

**Кинетика содержания препарата в крови.** Длительность лечебного эффекта коррелирует с продолжительностью циркуляции лекарственного вещества в плазме. Основные фармакокинетические параметры содержания вещества в крови: время достижения и высота максимального уровня (пик), скорость и характер снижения концентрации, длительность циркуляции в определенных (терапевтических) концентрациях.

**Кинетика содержания препарата в тканях.** Основные параметры - величина и время достижения максимального уровня лекарственного вещества в ткани, скорость и характер снижения концентраций, длительность поддержания определенных (терапевтических) концентраций, величина концентрационного градиента (отношение концентрации вещества в ткани к содержанию его в крови) в ранние сроки после его введения, а также изменение этого показателя во времени.

На распределение лекарственного вещества в организме влияют следующие факторы:

- Свойства организма — барьеры:

Угематоэнцефалический барьер — физиологический механизм, ограничивающий доступ химических веществ к нейронам и клеткам внутри мозга; гематофтальмический (от греч. *ophthalmos* — глаз) — гистогематический барьер между кровью и водянистой влагой глаза; •/ капсула предстательной железы; Склеточные мембраны.

- Свойства препарата: растворимость в жирах и др.
- Доза препарата.

Биотрансформация (метаболизм)

**Метаболизм** (изменение) — это сумма химических превращений, которые претерпевает лекарственное вещество в организме. В большинстве случаев биотрансформация сопровождается образованием метаболитов, менее активных или полностью лишенных активности, присущей исходному соединению. В большинстве случаев химические превращения лекарств осуществляются в печени, но ферменты, принимающие участие в их метаболизме, могут также находиться в крови или тканях. Биотрансформация лекарственных веществ в организме характеризуется кинетикой содержания их метаболитов в плазме крови, моче, желчи и тканях.

## СОДЕРЖАНИЕ

Аббревиатуры и принятые сокращения.....	3
Предисловие.....	5
<b>Раздел 1. Развитие технологии лекарственных средств, взаимосвязь с другими предметами.....</b>	<b>6</b>
<b>1.6. Введение в фармацевтическую технологию.....</b>	<b>6</b>
Краткие исторические сведения о развитии промышленного производства лекарств.....	8
Основные термины и понятия фармацевтической технологии.....	12
Система классификаций лекарственных средств.....	23
Система классификаций лекарственных форм.....	27
<b>Раздел 2. Промышленное производства лекарств.....</b>	<b>38</b>
Общие принципы организации промышленного производства.....	38
Общие технологические понятия.....	46
Нормативная документация в производстве фармацевтической продукции.....	53
<b>Раздел 3. Механические процессы.теоретические основы измельчения твердых веществ.....</b>	<b>59</b>
3.1.Измельчение, просеивание и смешивание.....	59
Измельчение исходных материалов.....	64

Разделение части порошка по размерам.....	372
Смешивание отдельных компонентов.....	74
<b>Раздел 4. Вспомогательные вещества.....</b>	<b>77</b>
4.1. Классификация и роль вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм.....	77
Классификация вспомогательных веществ по природе и химической структуре.....	79
Классификация вспомогательных веществ в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетики.....	81
Вспомогательные вещества для таблетирования.....	84
<b>Раздел 5. Гранулирование.....</b>	<b>95</b>
5.1. Роль и значение грануляции в технологии лекарственных форм.....	95
<b>Раздел 6. Теория прессования или таблетирования.....</b>	<b>107</b>
6.1. Процесс прессования таблетки.....	107
<b>Раздел 7. Покрытие таблеток оболочкой.....</b>	<b>114</b>
Цель покрытия таблеток оболочкой.....	114
Метод дражирования.....	116
Пленочные покрытия.....	123
Таблетки модифицированного высвобождения.....	126
Способы пролонгирования.....	128
<b>Раздел 8. Капсулирование.....</b>	<b>138</b>
8.1. Общие сведения о капсульной лекарственной форме.....	138
Вспомогательные вещества для получения желатиновых капсул.....	141
Наполнение корпуса капсул лекарственным веществом.....	142
<b>Раздел 9. Роль и значение основ при производстве мягких лекарственных форм.....</b>	<b>148</b>
9.1. Общие сведения о мягких лекарственных формах.....	148
Мазевые основы. Требования к основам.....	149
Классификация мазевых основ.....	151
Гидрофильные основы.....	153
Характеристика мазей как дисперсных систем.....	156
Введение лекарственных веществ в мазевую основу.....	157
<b>Раздел 10. Суппозитории. роль и значение выбора основы для суппозиторий.....</b>	<b>158</b>
10.1. Общие сведения суппозиториев.....	158
Суппозиторные основы и предъявляемые к ним требования.....	161
Липофильные основы.....	165
Гидрофильные основы.....	167
<b>Раздел 11. Гидромеханические процессы и их характеристика. Теория растворения.....</b>	<b>169</b>
1.1. Гидромеханика и гидравлика.....	169
Классификация и свойства жидких лекарственных форм.....	171

Классификация жидких лекарственных форм по способу применения.....	173
Дисперсологическая классификация жидких лекарственных форм.....	174
Преимущества и недостатки жидких лекарственных форм.....	180
Общая характеристика, классификация и свойства суспензий.....	182
Общая характеристика, классификация и свойства эмульсий.....	189
Эмульгаторы, их классификация и свойства.....	193
Теоретические основы процесса растворения.....	196
Механизмы и типы растворения.....	200
Растворение веществ.....	201
Теория гидратации.....	203
<b>Раздел 12. Фильтрация растворов.....</b>	<b>205</b>
12.1. Теория фильтрации растворов.....	205
Механизм фильтрования.....	208
Методы фильтрования.....	209
<b>Раздел 13. Массообменные процессы.....</b>	<b>214</b>
13.1. Теория экстрагирования.....	214
Требования к экстрагентам.....	221
<b>Раздел 14. Значение процесса очистки извлечений.....</b>	<b>225</b>
14.1. Общие сведения о новогаленовых препаратах.....	225
Способы очистки биологически активных веществ.....	226
Осаждение БАВ из растворов.....	227
Разделение БАВ с помощью мембран.....	232
Диализ и электродиализ.....	234
Очистка с помощью фильтрации.....	236
Сорбция.....	240
Адсорбционно-хроматографические методы.....	243
Кристаллизация.....	250
Экстракция в системах жидкость-жидкость.....	251
<b>Раздел 15. Тепловые процессы. теплообменность. Значение процесса выпаривания. Сушка. Кинетика высушивания.....</b>	<b>253</b>
15.1. Определение, характеристика тепловых процессов.....	253
Прямые теплоносители.....	257
Промежуточные теплоносители.....	258
Нагревающие агенты.....	258
Водяной пар.....	261
Способы выпаривания.....	264
Сушка. Общие понятия.....	267
Теоретические основы сушки.....	268
Формы связи влаги с материалом.....	269
Влажность воздуха.....	270
<b>Раздел 16. Чистые помещения.....</b>	<b>274</b>
16.1. Общие сведения о чистоте помещения.....	274

Термины и определения чистых помещений	375
Чистые помещения и системы чистых помещений	375
Классификация чистых производственных помещений	277
Требования к персоналу, работающему в ЧПП	283
Описание необходимой одежды для каждого класса	285
Операции в разных зонах ЧПП	286
Стерилизация	287
Химические методы стерилизации	289
<b>Раздел 17. Ингаляционные лекарственные формы</b>	<b>290</b>
17.1.1. Общие сведения об аэрозольных лекарственных формах	290
Вспомогательные вещества в фармацевтических аэрозолях	291
Классификация фармацевтических аэрозолей по типу дисперсности	294
Тип получаемой дисперсной системы – пены	296
Тип получаемой дисперсной системы – пленки	297
Классификация аэрозолей по способу парентерального введения	298
<b>Раздел 16. Стабилизация лекарственных средств</b>	<b>300</b>
16.1. Общие сведения о стабильности	300
Требования, предъявляемые к стабилизаторам	304
Требования, предъявляемые к консервантам	307
<b>Раздел 17. Биофармация - теоретические основы технологии</b>	<b>308</b>
17.1. Общие сведения о биофармации	308
Фармацевтические факторы влияющие на биодоступность	309
<b>Раздел 18. Биодоступность и терапевтическая эквивалентность лекарств</b>	<b>317</b>
18.1. Общие сведения о биодоступности	317
Элементы фармакокинетики	325

