

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Кавказский федеральный университет»
Невинномысский технологический институт (филиал)

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ
ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ ОФО НАПРАВЛЕНИЯ ПОДГОТОВКИ
18.03.01 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ**

Невинномысск, 2021г.

Методические указания разработаны в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочей программы дисциплины «Технология фармацевтических веществ». Указания предназначены для студентов очной/заочной формы обучения направления подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Содержат основные разделы изучаемого теоретического материала, перечень вопросов необходимых для проработки, а также список рекомендуемой литературы.

Составители

Отв. редактор

Введение

Методические указания выполнены на современном научном уровне и рассчитано на студентов, обладающих достаточной подготовкой по разделам общей химии, физики и математики.

Методические указания составлены для проведения лабораторных занятий курса «Технология фармацевтических веществ» с учетом требований стандарта ФГОС ВО для подготовки бакалавров направления 18.03.01 «Химическая технология».

Практическое занятие №1 Номенклатура и классификация лекарственных средств

Цель работы: Изучить номенклатуру и классификацию лекарственных средств

Теоретическая часть:

Лекарственные средства, как правило, имеют по несколько наименований (названий). Число синонимов синтетического лекарственного вещества достигает нескольких десятков и даже сотен. Химическое название отражает структуру ЛВ и присваивается в соответствии с правилами международной химической терминологии.

Однозначное название, как правило, имеют алкалоиды (пилокарпин, морфин, атропин). Они даются исходя из наименований производящих растений. Аналогично происхождение названий других БАВ растительного и животного происхождения, в т.ч. гликозидов, ферментов, гормонов (инсулин, кортизон, тестостерон). Наименования ЛС из числа антибиотиков происходят от их продуцентов (пенициллин, цефалоспорин). Целый ряд названий синтетических ЛС формируется из слогов их полного химического названия (парацетамол, промедол, хлорпромазин, нифедипин и др.). Нередко название присваивается на основе терапевтического действия (панadol, спазмолитин, апрессин, анальгин и др.). Иногда сочетаются в названии элементы химического строения и терапевтического действия. Некоторые производители включают в наименование часть названия фирмы.

Одним из важнейших направлений стандартизации ЛС, которые регистрируются в Российской Федерации, является правильность присвоения им названий.

Комиссия по международным названиям ВОЗ с целью упорядочения и унификации названий ЛС во всех странах мира разработала международную классификацию, в основу которой заложена определенная система

формирования терминологии ЛВ. Принцип этой системы INN — МНН (*International Nonproprietary Names* — международные непатентованные наименования) заключается в том, что в названии ЛВ ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное ЛВ.

Решением 46-й Всемирной ассамблеи здравоохранения государства — члены ВОЗ обязаны признавать наименования субстанций, рекомендованных ВОЗ в качестве МНН, и запретить их регистрацию в качестве торговых знаков или торговых наименований. Такой порядок теперь соблюдается и в Российской Федерации.

МНН (INN) для зарубежных ЛС приводятся в принятой за рубежом англо-американской транскрипции — с окончанием «е» или без него (*Nifedipine, Neomycin*) и читаются в соответствии с правилами орфографии английского языка. В отечественных справочниках, кроме того, дается МНН в переводе на русский язык (нифедипин, неомицин). В научной и справочной современной литературе, а также в нормативной документации (ФС, ФСП) первыми приводятся указанные МНН. Этот же порядок предусмотрен для составления новой Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Многим отечественным ЛВ также присвоено МНН. Однако целый ряд из них имеют традиционную для России латинскую терминологию (*Resorcinum, Mentholum*), которая сохранилась в НД. Поэтому при изучении фармацевтической химии будет использована в основном номенклатура МНН, а при ее отсутствии — сохранившиеся латинские названия. В качестве основного синонима будут также приводиться торговые названия, под которыми ЛС зарегистрировано или производится в Российской Федерации.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Каковы физиологические и психо-эмоциональные особенности детского организма? Какие требования предъявляются к детским лекарственным формам?

2. Какие лекарственные формы наиболее часто используются в педиатрии? Почему?

3. Почему и как осуществляется корригирование вкуса, запаха и цвета пероральных лекарственных форм? Какие требования предъявляются к корригентам?

4. Какие лекарственные препараты применяются в детской медицинской практике?

5. Каковы физиологические и психо-эмоциональные особенности организма больных пожилого и старческого возраста?

6. Какие требования предъявляются к гериатрическим лекарственным формам? Почему?

7. Какие лекарственные формы наиболее часто используются в гериатрии? Почему? В чем заключаются особенности их применения?

8. Какие виды упаковок предназначены для выпуска детских лекарственных форм? В чем заключаются их особенности? С чем это связано?

9. Какие виды упаковок предназначены для выпуска гериатрических лекарственных форм? В чем заключаются их особенности? С чем это связано?

10. Каковы основные направления научных изысканий в области создания новых рациональных лекарственных форм для детской и гериатрической практики?

Повышенный уровень

1. Каковы основные тенденции развития фармацевтического производства в мире, странах СНГ, в том числе в РФ?

2. Каково использование и предназначение антител?
3. Что такое гликопротеиды? Какова их роль в доставке лекарственных веществ?
4. Каковы перспективы использования магнитоуправляемых систем?
5. Каковы основные направления научных изысканий в области создания новых рациональных лекарственных форм с направленной доставкой лекарств и регулируемым высвобождением из них препарата?

Практическое занятие №2 Источники и методы получения лекарственных веществ

Цель работы: Изучить источники и методы получения лекарственных веществ

Теоретическая часть:

Источником получения неорганических ЛВ является минеральное сырье, причем используют либо сами минералы, либо отдельные элементы.

Для получения синтетических органических ЛВ применяют продукты сухой перегонки каменного угля, дерева, горючих сланцев, а также различные фракции нефти. Переработкой этих видов сырья занимается коксохимическая, лесохимическая и нефтеперерабатывающая промышленность. Продукты переработки широко используются в самых различных отраслях народного хозяйства, в том числе в медицинской промышленности.

Каменноугольная смола представляет собой сложную смесь, которая включает более 480 различных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок каменноугольную смолу подвергают разделению на фракции. В табл. 3.1 указаны температурные интервалы (пределы выкипания) и основные продукты, содержащиеся в каждой фракции.

Затем каждую фракцию перегоняют в более узком температурном интервале, выделяя индивидуальные вещества. Для их очистки используют адсорбцию, обработку серной кислотой (сульфирование), щелочами (выделение фенолятов) и т.д. Выделенные индивидуальные вещества служат исходными продуктами для основного и тонкого органического синтеза различных соединений, в том числе ЛВ.

Аналогично перерабатывают древесину, которая при сухой перегон-

ке образует древесный уголь и две фракции жидкостей (древесную смолу). Одна из них содержит метиловый спирт, ацетон и уксусную кислоту, а другая (древесный деготь) — фенолы, фенолокислоты, жирные кислоты, углеводы и некоторые другие органические вещества. Древесина является также источником получения фурфурола, крезола, эфиров пирокатехина и пирогаллола.

Используют в качестве исходных веществ для синтеза ЛВ продукты переработки нефти, которая представляет собой смесь около 1000 соединений — главным образом углеводородов различных классов, а также сернистых и азотистых соединений (производные пиррола, пиридина, хинолина, индола, карбазола). В медицине и фармации применяют смеси жидких и твердых предельных углеводородов и азотистые соединения, получаемые при перегонке нефти.

Более 40% ЛС, используемых в медицине, имеют растительное происхождение. Как правило, их отличают малая токсичность и отсутствие побочных эффектов при длительном применении. В настоящее время, по данным ВОЗ, в 73 странах мира для лечебных целей применяют около 10 000 видов лекарственных растений, но в официальные издания 38 стран входит только около 2000 видов. Экспертами ВОЗ составлен «Перечень наиболее широко используемых во всем мире видов лекарственных растений», в который вошли 235 наименований. В нашей стране применяют примерно 170 видов растений и получают из них более 100 ЛВ.

Растительное сырье — листья, цветки, корки, семена, плоды, корни растений — само по себе может представлять лекарственные средства. В растениях обнаружено более 12 000 химических соединений различных классов. Из ЛРС выделяют эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, которые либо прямо используют как ЛС, либо в качестве исходного сырья для их получения. ЛРС является источником получения природных

БАВ: алкалоидов, терпенов, гликозидов, витаминов. Выделенные в виде индивидуальных соединений, они представляют собой ЛВ. Путем экстракции из растительного сырья получают также галеновые препараты.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Дайте характеристику трансдермальной терапевтической системы (ТДТС). Каковы принципы ее создания?
2. Дайте характеристику офтальмологической терапевтической системы «Ocuser». Каковы принципы ее создания?
3. Дайте характеристику имплантационной терапевтической системы. Каковы принципы ее создания?
4. Что такое направленная доставка лекарственных веществ?
5. Какова классификация существующих систем доставки лекарственных веществ?
6. Каково предназначение носителей 1-го поколения? Что к ним относится?
7. Дайте характеристику микрокапсулам и микросферам.
8. Что относится к носителям лекарственных веществ 2-го поколения? На каком уровне они действуют? Дайте характеристику нанокапсулам и наносферам.
9. Что такое липосомы? Какие их виды вы знаете? Каков механизм их действия? Каковы потенциальные возможности использования липосом?
10. Что относится к носителям лекарственных веществ 3-го поколения?

Повышенный уровень

1. Каковы основные направления в дальнейшем развитии технологии лекарственных форм?
2. Какие пероральные лекарственные формы с регулируемой скоростью высвобождения лекарственных веществ существуют?

3. Что такое иммобилизация и какие иммобилизованные препараты известны в настоящее время? С какими целями осуществляется иммобилизация препаратов?

4. Каков состав твердых дисперсных систем (ТДС)?

5. Что представляет собой пероральные терапевтические системы «ОРОС»? В чем заключаются особенности технологии их изготовления и применения? Каков принцип их действия?

Практическое занятие №3 Государственные законы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. Обеспечение качества лекарственных средств.

Цель работы: Изучить государственные законы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств. Обеспечение качества лекарственных средств.

Теоретическая часть:

Функционирование системы здравоохранения в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Конституцией страны и «Основами законодательства в РФ об охране здоровья граждан», принятыми 22 июля 1993 г. Решающую роль в создании законодательной базы для специалистов, осуществляющих фармацевтическую деятельность в России, сыграли Федеральный закон «О лекарственных средствах», «Основные положения о стандартизации в здравоохранении» и «Система сертификации лекарственных средств Системы сертификации ГОСТ Р», утвержденные МЗ РФ. Многие положения Закона «О лекарственных средствах» имеют непосредственное отношение к проблемам обеспечения государственной системы контроля качества, безопасности и эффективности ЛС.

Федеральный закон Российской Федерации «О лекарственных средствах» был принят Государственной Думой и одобрен Советом Федерации в июне 1998 г. Этот закон создает правовую основу, устанавливает систему государственных органов и распределяет полномочия исполнительных органов в сфере обращения ЛС. Закон регулирует отношения на территории РФ во всей сфере обращения ЛС, начиная от их создания и до применения больными для лечения. В закон включено все, что связано с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями ЛС, контролем их качества, эффективности, безопасности, реализацией и другими действиями в сфере обращения лекарств. Необходимо отметить, что

закон устанавливает приоритет государственного контроля производства, качества, эффективности и безопасности ЛС.

В Законе «О лекарственных средствах» определены структура государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛС, порядок проведения исследований в области разработки ЛС, их производства и изготовления, регулирования отношений в сфере обращения ЛС, государственной регистрации. Указанные положения федерального закона имеют непосредственное отношение к профессиональной деятельности провизора, занимающегося контролем качества ЛС.

В главе I Закона «О лекарственных средствах» сформулированы основные термины и понятия, использованные при изложении закона. Ряд терминов являются общими: лекарственные средства (ЛС), лекарственные препараты (ЛП), иммунобиологические (МИБС), наркотические ЛС, психотропные вещества, патентованные ЛС, оригинальные ЛС, воспроизведенные ЛС. Другая группа терминов и понятий используется для характеристики качества ЛС: качество ЛС, безопасность ЛС, эффективность ЛС, фармакопейная статья (ФС), государственная фармакопея (ГФ), регистрационный номер, сертификат качества ЛС. Третья группа терминов отражает сферу обращения ЛС: обращение ЛС, субъекты обращения ЛС, фармацевтическая деятельность, предприятие, организация, аптечное учреждение. (Содержание терминов указано в «Словаре терминов».)

Термины и понятия, приведенные в тексте закона, используются при последующем его изложении. Ими следует пользоваться в практической деятельности, при написании различных документов, научно-методических рекомендаций, при выполнении организационно-методических и других фармацевтических исследований, в учебном процессе, проводимом в фармацевтических высших и средних учебных заведениях.

В главе II закона рассматривается государственное регулирование отношений, возникающих в сфере обращения ЛС. Оно осуществляется федеральным органом исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов РФ, наделенными правом осуществлять государственный контроль качества, эффективности и безопасности ЛС. Государственное регулирование отношений в сфере обращения ЛС осуществляется путем: государственной регистрации ЛС; лицензирования деятельности в сфере обращения ЛС, аттестации и спецификации специалистов, работающих в этой сфере; государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности ЛС.

В законе разграничены полномочия федеральных и региональных исполнительных органов в сфере обращения ЛС. Правительство РФ обеспечивает проведение единой государственной политики в области обеспечения населения ЛС и развития медицинской промышленности; разрабатывает и осуществляет федеральные программы по осуществлению этой политики; устанавливает порядок социальной защиты граждан в отношении льготного или бесплатного обеспечения граждан ЛС; утверждает «Положение о деятельности федерального органа контроля качества ЛС». Органы исполнительной власти субъектов РФ разрабатывают и осуществляют региональные программы обеспечения населения регионов ЛС; проводят экспертизу экологической и санитарно-эпидемиологической безопасности производства ЛС на территории субъектов РФ.

В главе III федерального закона отражены структура и функции государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛС. Закон устанавливает, что государственному контролю подлежат все ЛС, как произведенные на территории РФ, так и ввозимые из-за рубежа. Государственная система контроля включает: федеральный орган и органы исполнительной власти Российской Федерации, уполномоченные осуществлять госу-

дарственный контроль качества ЛС; НИИ, лаборатории, осуществляющие исследования, необходимые для проведения государственного контроля; экспертные советы при Правительстве РФ; этические советы при учреждениях здравоохранения; информационную систему, обеспечивающую субъекты обращения ЛС необходимой информацией.

Федеральный орган, уполномоченный Правительством, является самостоятельным и единственным в РФ, который несет всю полноту ответственности за осуществление государственного контроля качества, эффективности и безопасности ЛС в РФ. Он может создавать территориальные органы в субъектах РФ или передавать им часть своих полномочий по контролю качества ЛС.

Федеральный орган осуществляет экспертизу качества, эффективности и безопасности всех ЛС, как производимых, так и ввозимых на территорию РФ. Он проводит их государственную регистрацию, составление государственного реестра ЛС, утверждение текстов ФС, составление и издание ГФ, составление перечней ЛС, отпускаемых без рецепта врача, осуществляет надзор за фармацевтической деятельностью и выполнением предприятиями-изготовителями правил организации производства и контроля их качества, проводит аттестацию и сертификацию специалистов, занятых в сфере обращения ЛС, а также иные полномочия, возложенные на него Правительством РФ.

В главе IV закона рассмотрен порядок производства и изготовления ЛС. Оно может осуществляться только предприятиями и аптечными учреждениями, имеющими необходимые лицензии, в соответствии с утвержденными правилами организации производства и контроля качества ЛС. Запрещается производство ЛС, не прошедших государственную регистрацию в РФ.

Государственный контроль производства ЛС в РФ осуществляется федеральным и территориальными органами контроля качества ЛС. Федераль-

ный орган разрабатывает и утверждает правила организации производства и контроля качества ЛС, проводит проверку деятельности предприятий-производителей, составляет заключение о соответствии их деятельности утвержденным правилам. Территориальные органы (по поручению федерального органа) осуществляют аналогичный контроль деятельности предприятий-производителей, расположенных на их территории. Федеральный и территориальные органы могут осуществлять различные меры по улучшению качества производимых ЛС вплоть до запрещения продажи уже произведенных ЛС.

В законе отражены правила маркировки и оформления ЛС на внешней и внутренней упаковках. На русском языке должны быть указаны названия ЛС (в т.ч. международное непатентованное), название предприятия, номер серии и дата изготовления, способ применения, доза и количество доз в упаковке, срок годности, условия отпуска и хранения, меры предосторожности при применении. ЛС должны поступать в обращение только с инструкцией (на русском языке). В ней, наряду со сведениями, указанными на упаковке, приводятся данные о компонентах, входящих в состав ЛС, область применения, противопоказания и побочные действия, взаимодействие с другими ЛС.

Изготовление ЛФ в аптечных учреждениях, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам врача только на основе ЛВ, зарегистрированных в Российской Федерации.

В главе V закона рассматриваются порядок и правила проведения государственной регистрации ЛС. Регистрация осуществляется федеральным органом контроля качества ЛС (в течение не более 6 месяцев) и только после этого ЛС поступает в обращение. Государственной регистрации подлежат новые ЛС; воспроизведенные ЛС; новые комбинации зарегистрированных ранее ЛС, в т.ч. произведенных в виде других ЛФ с новой дозировкой или с

другим составом вспомогательных веществ. Не подлежат государственной регистрации ЛС, изготавливаемые по рецептам врачей в аптеках.

Для проведения государственной регистрации заявитель представляет в федеральный орган комплект документов, характеризующих ЛС, в том числе заявление о регистрации, названия и синонимы ЛС, перечень компонентов, входящих в состав ЛС, инструкцию о его применении, сертификат качества, данные о производстве ЛС и первоначальный текст ФС, методы контроля качества ЛС, результаты доклинических, фармакологических, токсикологических и клинических исследований (по каждому в отдельности), образцы ЛС для проведения экспертизы его качества. Указанные документы позволяют сделать всестороннюю оценку ЛС. Зарегистрированное ЛС заносится в государственный реестр лекарственных средств.

В главах VI, VII, VIII рассматриваются порядок ввоза и вывоза ЛС с территории Российской Федерации, оптовая и розничная торговля лекарственными средствами. Необходимо отметить, что все указанные виды деятельности могут осуществляться только при наличии лицензии на каждую из них. Лицензии выдаются уполномоченным федеральным или региональными органами исполнительной власти. Розничная торговля осуществляется аптечными учреждениями. Разрешается реализация только ЛС, зарегистрированных в РФ.

В законе (**глава IX**) всесторонне рассматриваются все направления разработки новых ЛС. Они включают поиск новых БАВ и последующие исследования созданных на их основе ЛС. Подробно рассматривается в законе последовательность проведения доклинических и клинических исследований ЛС, соблюдение правовых норм при их проведении.

Целью доклинических исследований ЛС является установление научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС. Доклинические исследования проводятся организациями-разработчиками ЛС

по правилам лабораторной практики, утвержденным федеральным органом контроля качества ЛС. Выполняются они на животных в соответствии с международными правилами и с соблюдением этических и правовых норм использования животных. Результаты исследований заносятся в протокол, завершаются составлением отчета, на основании которого организация-разработчик выдает заключение о возможности проведения клинических исследований.

Целью клинических исследований ЛС является установление научными методами оценок и доказательств не только эффективности и безопасности ЛС, но и данных об ожидаемых побочных эффектах при их применении, а также об эффектах взаимодействия с другими ЛС. Клинические исследования проводятся по утвержденной программе на пациентах и здоровых людях добровольцах в учреждениях здравоохранения, имеющих лицензию на этот вид деятельности. Решение о проведении клинических испытаний принимает федеральный орган контроля качества ЛС на основании комплекта документов, в т.ч. заключения комитета по этике, отчета и заключения о доклинических исследованиях. Испытания завершаются составлением отчета о полученных результатах. Они могут быть прерваны на любом этапе, если обнаружена опасность для здоровья пациентов.

В законе детально оговорены права пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Оно должно быть добровольным, что подтверждается письменным согласием и подробным ознакомлением с сущностью испытаний, всех возможных эффектов, в т.ч. непредвиденных. В законе оговорены условия, когда в особых случаях испытания проводятся на несовершеннолетних, беременных, военнослужащих, заключенных, психически больных. Как правило, на этих категориях испытания проводить запрещено.

В главе X Федерального закона «Государственные гарантии доступности ЛС» изложено содержание государственной системы доступности ЛС,

которая включает федеральные и региональные программы обеспечения населения РФ лекарственными средствами, а также обязательное медицинское страхование.

Осуществление информации о ЛС и требования к содержанию рекламы о ЛС изложены в **главе XI** закона. Информация должна осуществляться в соответствии с требованиями государственного информационного стандарта. Информация о ЛС, отпускаемых без рецепта врача, и их реклама может публиковаться в средствах массовой информации, в общих печатных изданиях. Информация о ЛС, отпускаемых по рецепту врача, допускается только в специализированных печатных изданиях, рассчитанных на медицинских и фармацевтических работников (монографии, справочники, каталоги, научные статьи и др.).

Закон «О лекарственных средствах» (**глава XII**) предусматривает ответственность за вред, нанесенный здоровью человека применением лекарственных средств. Если причиной вредного воздействия оказались ошибки производства ЛС, то ущерб пострадавшему возмещает предприятие-изготовитель. Если вред здоровью нанесен ЛС, пришедшим в негодность вследствие нарушений правил оптовой торговли или фармацевтической деятельности, то ущерб возмещает, соответственно, предприятие или аптечное учреждение, по вине которых поступило в продажу или было отпущено ЛС.

В заключительных положениях закона (**глава XIII**) указывается, что Правительство РФ должно привести все свои нормативные правовые акты в соответствие с данным федеральным законом. Ему должны соответствовать и все издаваемые МЗ РФ приказы и распоряжения, касающиеся сферы обращения ЛС.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Стадия "Формование суппозиторий" без упаковки и с одновре-

менной упаковкой, преимущества и недостатки, применяемое оборудование, его устройство и принцип работы. Основные упаковочные материалы.

2. Стандартизация суппозиториев: основные показатели, применяемые приборы. Номенклатура суппозиториев заводского производства.

3. Лиофилизированные, прессованные ("шипучие"), двуслойные и другие виды суппозиториев.

4. Пластыри как лекарственная форма. Определение. Требования к пластырям. Классификация по назначению, по составу и форме выпуска.

5. Пластыри обыкновенные. Классификация. Номенклатура. Получение.

6. Пластыри каучуковые. Лейкопластырь, применение. Технологическая схема получения. Шпрединг-машина, ее устройство и принцип работы.

7. Бактерицидный лейкопластырь, перцовый пластырь.

8. Жидкие пластыри, определение, классификация по составу, номенклатура. Особенности технологии.

9. Характеристика и классификация аэрозолей.

Повышенный уровень

10. Аэрозольные баллоны. Устройство и принцип работы распылительного клапана. Требования, предъявляемые к стеклянному баллончику.

11. Пропелленты, их назначение, классификация, номенклатура. Преимущества и недостатки.

12. Технологическая схема производства аэрозолей: основные стадии. Контроль качества аэрозолей.

13. Лечебные аэрозоли для ингаляции и для наружного применения. Номенклатура.

14. Перспективы развития производства наружных лекарственных форм.

Практическое занятие №4 Производство лекарственных средств и основное содержание правил GMP

Цель работы: Изучить Производство лекарственных средств и основное содержание правил GMP

Теоретическая часть:

Первые правила GMP были приняты в 1963 г. в США, затем в Канаде, Италии, Англии и 40 других государствах. Правила GMP являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля, а также содержащим минимальные практические указания по современному правильному ведению производства. На основе правил GMP в каждой стране создаются стандарты и документы, регламентирующие ведение производства отдельных видов фармацевтической продукции.

В России правила GMP («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» — РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом опыта действующих Правил других стран. В последующие годы появились новые правила GMP и международные стандарты. В них включены впервые или развиты новые положения, такие как управление качеством, валидация. Это потребовало переработки отечественных правил GMP. В результате с учетом законодательной базы России был создан новый стандарт отрасли ОСТ 42-510-98. Он разработан в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах».

Приказом Минздрава и Минэкономики РФ ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» был введен в действие поэтапно, начиная с 1 июля 2000 г., и является обязательным для всех организаций, производящих ЛС и ЛВ (субстанции). *Поэтапное внедрение ОСТа 42-510-98 будет осуществлено в*

полном объеме до 31 марта 2005 г., а для предприятий, производящих субстанции, — до 31 декабря 2008 г.

Новый стандарт представляет собой свод правил по организации производства и качества ЛС, в т.ч. субстанций, предназначенных для изготовления ГЛС. По уровню требований он не уступает аналогичным документам ВОЗ, Европейского Союза, США. Его внедрение позволит России обеспечить производство ЛС. на современном уровне, гарантировать их высокое качество.

В основе концепции GMP лежит понимание ограниченных возможностей контроля качества ЛС после его получения в условиях проведения лабораторных испытаний. Существенным недостатком оценки качества конечного продукта является условность перенесения оценки испытуемых образцов на всю контролируемую серию.

Правила GMP носят системный и профилактический характер. Они направлены на предотвращение ошибок и отклонений путем учета всех факторов, способных повлиять на качество готовой продукции с самого начала и до окончания производственного цикла. Внедрение этих правил невозможно без должного внимания к санитарии и личной гигиене на производстве, к технологической и контрольной документации, без современного оборудования.

В соответствии с системой GMP весь процесс производства должен быть проверен, «валидирован», оборудование «квалифицировано», контрольно-измерительная аппаратура «откалибрована». Причем все эти операции должны быть «задокументированы». Правила GMP, содействуя выработке продукции, однородной внутри серий и между сериями, существенно повышают значимость выборочного анализа готовой продукции при всех видах контроля, как на предприятии-изготовителе — выходного, так и потребительского — государственного.

Таким образом, правила GMP нацелены на снижение риска, присущего фармацевтическому производству, который нельзя устранить только путем контроля качества конечного продукта.

Управление качеством производства ЛС

Под управлением качеством в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства ГЛС. Взаимосвязанными частями управления качеством являются: «Обеспечение качества», «Правила правильного производства (GMP)», «Контроль качества».

Обеспечение качества. Это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, оказывающих влияние на качество готового продукта и гарантирующих соответствие его требованиям НД. Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что разработка, испытания и изготовление ЛП проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP. Производство должно быть обеспечено утвержденными технологическими регламентами, методиками и инструкциями, а также должностными инструкциями, в которых четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта. Контроль качества исходного сырья, вспомогательных, упаковочных материалов должен быть проведен на стадиях их изготовления или перед применением в производстве. Обязательным является проведение регистрации всех контрольных испытаний сырья, вспомогательных и других материалов, полупродуктов, готовых продуктов, постадийного контроля производства, калибровки приборов и валидация. Предприятие гарантирует, что готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными техническими регламентами, а реализация готового продукта осуществлена только после разрешения начальника ОТК (ОКК).

На предприятии должна быть в наличии документация, позволяющая контролировать условия хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке и до реализации.

Фармацевтическое предприятие должно нести ответственность за качество выпускаемых им ЛС и гарантировать соответствие их требованиям НД.

Правила GMP являются составной частью системы обеспечения качества. Они гарантируют, что производство и контроль осуществляются на предприятии согласно требованиям соответствующей документации.

Правила позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, которые нельзя предотвратить или устранить только путем контроля качества готового продукта. Наиболее часто встречаются два типа ошибок: перекрестная контаминация и смешивание и перепутывай не готовых продуктов.

Правила правильного **пользования (GMP)** предусматривают:

- четкую регламентацию всех процессов производства и контроля качества, пригодных для выпуска ГЛС требуемого качества:

- проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказать влияние на качество продуктов;

- обеспеченность производства обученным и квалифицированным персоналом, необходимыми помещениями, обоснованием и обслуживанием, сырьем, вспомогательными и иными материалами необходимого качества, соответствующими условиями для хранения и транспортировки сырья и материалов;

- наличие однозначных и четко изложенных технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства;

- регистрацию всех этапов производства, подтверждающую выполнение всех требуемых по регламенту операций и соответствие полученных продуктов установленным требованиям по количеству и по качеству;

- хранение текущей производственной документации (в т.ч. по реализации готового продукта), что позволяет проследить прохождение каждой серии ЛС;

- обеспечение хранения и реализации готового продукта в условиях, позволяющих свести к минимуму риск снижения его качества;

- порядок возврата любой серии ГЛС с анализом причин нарушения его качества и предупреждения повторения выявленных недостатков.

Контроль качества — это часть «Правил GMP», включающая отбор проб, проведение испытаний и выдачу соответствующих документов, гарантирующих, что все необходимые испытания действительно проведены, процесс производства соответствовал требованиям регламентов, а готовый продукт был реализован только в том случае, если его качество отвечало требованиям НД.

Система контроля качества (объекты контроля, операции, техническое оснащение, методы и др.) является неотъемлемой частью производственного процесса.

В структуре каждого фармацевтического предприятия должен быть отдел контроля качества (ОКК). Пока еще многие предприятия сохранили отделы технического контроля (ОТК). Это самостоятельное и независимое структурное подразделение, которое возглавляется квалифицированным специалистом и руководствуется в своей работе государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Основные аппараты, применяемые в производстве мазей, их

устройство и принцип работы.

2. Стандартизация мазей: основные показатели их качества и применяемые методы и приборы.

3. Методы и методики биофармацевтической оценки качества мазей.

4. Фасовка и упаковка мазей, применяемое оборудование и виды упаковки для мазей. Номенклатура мазей заводского производства.

5. Совершенствованные формы мазей: дерматологические, стоматологические пленки, мазевые карандаши, "сухие концентраты" мазей и др.

6. Линименты как лекарственная форма. Определение. Классификация. Их номенклатура.

7. Общая технологическая схема производства линиментов.

8. Эмульсии и суспензии как лекарственные формы для внутреннего и парентерального применения. Требования, предъявляемые к ним.

9. Основные аппараты, применяемые в производстве линиментов, эмульсий и суспензий, их устройство и принцип работы:

а) типы мешалок для простого механического перемешивания;

б) коллоидные мельницы для размалывания в жидкой среде;

в) излучатели для ультразвукового диспергирования.

10. Стандартизация линиментов, эмульсий и суспензий: основные показатели их качества, применяемые методы и приборы.

Повышенный уровень

1. Ректальные лекарственные формы. Суппозитории заводского производства, их преимущества и недостатки, особенности упаковки.

2. Основы для суппозиториев заводского производства, их классификация, номенклатура, требования, предъявляемые к ним.

3. Общая технологическая схема производства суппозиториев: основные стадии и операции.

4. Стадия "Подготовка суппозиторной основы": основные операции,

технологическое оборудование, основные правила.

5. Гомогенизация суппозиторной массы, применяемое оборудование, его устройство и принцип работы.

Практическое занятие №5 Общие принципы оценки качества лекарственных форм

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества общие принципы оценки качества лекарственных форм

Теоретическая часть:

Классификация лекарственных форм и особенности их анализа

Для фармацевтического анализа важное значение имеет агрегатное состояние ЛФ. От него зависят отбор пробы и подготовка ее к выполнению анализа. ЛФ по агрегатному состоянию классифицируют на твердые (порошки, таблетки, суппозитории, драже, гранулы и др.); жидкие (истинные и коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, капли, линименты и др.); мягкие (мази, гели, кремы, капсулы и др.); газообразные (аэрозоли, газы).

Лекарственные формы могут содержать одно, два, три и более ЛВ. Поэтому различают одно-, двух-, трех-, четырех- и т.д. компонентные лекарственные смеси. Используют также термин «многокомпонентные лекарственные формы», если в них содержится несколько ЛВ.

При оценке качества выполняют испытания на подлинность и количественное определение каждого из ЛВ, входящих в состав ЛФ.

При выполнении испытания подлинности ЛФ, содержащихся в однокомпонентных ЛФ, обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

Испытанию на чистоту подвергают, как правило, только растворы для инъекций. Устанавливают прозрачность и окраску (цветность) раствора, рН среды или щелочность (кислотность) растворов, а также допустимые пределы примесей тяжелых металлов. *Наиболее потенциально опасным путем поступления тяжелых металлов в организм человека являются различного рода инъекции.* Поэтому необходимо устанавливать допустимые нормы содержания тяжелых металлов и вводить их; **ФС (ФСП)** на инъекционные ЛФ, в

том числе плазмозамещающие растворы, средства для парентерального питания.

Сложность выполнения количественного анализа зависит от числа компонентов, входящих в состав ЛФ. Большинство применяемых в медицине жидких ЛФ содержит одно ЛВ. Но и в таких растворах возможно образование продуктов взаимодействия между ЛВ и растворителем, что нельзя не учитывать при выполнении анализа. Иногда жидкие ЛФ содержат, кроме ЛВ, различные стабилизаторы (сульфит, гидросульфит натрия), антибактериальные добавки (бензойная кислота), т. е. представляют собой растворы нескольких компонентов.

При анализе таблеток, драже, гранул, линиментов, мазей, пилюль, капсул, включающих даже одно ЛВ, как правило, его предварительно отделяют от основы или наполнителя.

Анализ многокомпонентных лекарственных форм. Характерная особенность анализа многокомпонентных ЛФ заключается в том, что способы определения индивидуальных веществ не дают положительных результатов при использовании их для анализа смесей. Поэтому вначале необходимо выбрать условия, позволяющие анализировать одно в присутствии другого, или предварительно отделить их друг от друга и от вспомогательных веществ. При этом следует иметь в виду, что каждый из компонентов смеси характеризуется определенными физическими и химическими свойствами. Они могут вызывать различные процессы взаимодействия (например, явления адсорбции, гидролиза и т.д.). Все это усложняет процесс количественного определения компонентов.

Сложной операцией является разделение ингредиентов, содержащихся в ЛФ, и выделение индивидуальных ЛВ. Для этого необходимы различные (нередко трудоемкие) методы экстракции и разделения. Поэтому там, где это возможно, стремятся использовать методики, позволяющие анализировать

компоненты смеси при совместном присутствии.

Если положительных результатов получить не удастся, то необходима предварительная полная экстракция ЛВ с последующим его количественным определением.

Таким образом, независимо от агрегатного состояния как однокомпонентные, так и многокомпонентные ЛФ имеют свои специфические особенности качественного и количественного анализа.

Анализ готовых лекарственных форм (ГЛФ). Приготовленные на заводах медицинской промышленности ЛФ называют готовыми лекарственными формами (ГЛФ). Контроль их качества осуществляют в соответствии с требованиями нормативной документации (ГФ, ФС, ФСП). Построение и изложение содержания ФС на ЛФ осуществляются в строгом соответствии с ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств».

В заглавии ФС дается наименование ЛФ на латинском и русском языках. Разделы ФС даются в такой последовательности: состав; описание; растворимость; подлинность; прозрачность и цветность; предел кислотности, щелочности или рН; сухой остаток; содержание спирта; температура кипения; плотность; показатель преломления; угол вращения; вязкость; определение воды; тяжелые металлы; количественное определение; методы контроля; упаковка; маркировка; транспортирование; хранение; срок годности. Отдельные разделы могут совмещаться, а в случае необходимости могут вводиться другие разделы (испытание на токсичность, пирогенность, стерильность и т.д.).

Большинство разделов ФС на ЛФ по своему объему и содержанию мало отличаются от соответствующих разделов ФС на ЛВ. Но есть и некоторые характерные особенности. Главная из них заключается в том, что подавляющее большинство ЛФ представляют собой многокомпонентные системы. Они либо содержат два или несколько ЛВ, либо одно ЛВ в сочетании с раз-

личными по химической структуре вспомогательными веществами. Перед приготовлением ЛФ все указанные компоненты подвергаются испытаниям в соответствии с требованиями НД. В процессе получения и хранения они могут претерпевать различные физические и химические превращения, как под влиянием внешних факторов, так и в результате взаимодействия друг с другом. Вот почему разрабатываются нормативные требования к качеству ЛФ, в том числе к ГЛФ.

В ГФ приведены общие статьи на ЛФ. В них описаны основные требования к качеству ЛФ, даны указания по проведению испытаний различных характеристик и параметров, указаны допустимые нормы отклонений массы, объема, размеров частиц и др. Здесь же указаны требования к упаковке, маркировке и хранению ЛФ.

Впервые в ГФ XI включены требования к однородности дозирования сухих ЛФ, имеющих массу 0,05 г и менее (таблетки, капсулы). Это испытание позволяет установить однородность содержания ЛВ в одной таблетке (капсуле). Такие испытания необходимы, т.к. в процессе получения ЛФ фактическое его содержание в одной дозе может колебаться в зависимости от соблюдения технологии, в том числе таких процессов, как перемешивание, приготовление гранулятов, таблетирование и др. Особенно важен контроль однородности дозирования в детских ЛФ. Методики этих испытаний описаны в ГФ XI, вып. 2 (с. 136-162).

Анализ гомеопатических лекарственных средств. Трудности оценки качества гомеопатических лекарственных средств обусловлены высокими разведениями. В результате чувствительность используемых в фармацевтическом анализе химических и даже физико-химических методов оказывается недостаточной для обнаружения и определения ЛВ, входящих в состав ряда гомеопатических средств.

Если биологически активное вещество содержится в настойках, эссен-

циях, мазях, суппозиториях, оппodelьдоках в разведении до 2 С, то их анализ и стандартизация практически не отличаются от контроля качества ЛФ, используемых в аллопатической практике. ЛС в разведении 2-3 С анализируют после проведения специальных приемов концентрирования с помощью упаривания, сжигания содержащихся в них ЛВ, с последующим определением одним из физико-химических методов исходя из его разрешающей способности. При более чем 3 С-разведении достаточно установить подлинность ЛВ, содержащегося в одной разовой или суточной дозе. При очень высоких разведениях, до 50 С, контроль качества гомеопатического средства существующими методами выполнить невозможно. Для таких ЛС контроль качества осуществляют на стадии получения, строго контролируя технологический процесс. Качество контролируют при закладке ингредиентов и фиксируют в акте загрузки. Каждый ингредиент подвергают предварительному анализу. Во всех перечисленных случаях для анализа и стандартизации гомеопатических ЛС используют хроматографические (ГЖХ, ВЭЖХ), фотометрические, флуоресцентные и другие методы.

Методы анализа однокомпонентных лекарственных форм

Во всех фармакопеях мира важное место отведено анализу ЛФ. Около 30% частных ФС содержат требования к качеству инъекционных растворов, таблеток, драже, мазей, присыпок. Подавляющее большинство из них включает одно ЛВ. Систематизация сведений об испытаниях подлинности и количественном определении однокомпонентных ЛФ позволяет сделать заключение об общих принципах оценки их качества.

Испытания на подлинность выполняют, как правило, с помощью химических реакций, указанных в ФС на индивидуальные вещества, входящие в состав жидких и сухих ЛФ. Некоторые ЛВ предварительно извлекают из ЛФ органическими растворителями, а затем выполняют испытания. Иногда раствор жидкой ЛФ выпаривают досуха, а затем с остатком выполняют одно

или несколько испытаний на подлинность. Растворы солей органических оснований, как правило, предварительно нейтрализуют щелочами, а затем основания извлекают органическими растворителями.

Таблетки и драже перед испытанием на подлинность растирают в порошок, взбалтывают с водой или другим растворителем (этанолом, эфиром, хлороформом, ацетоном, бензолом, раствором хлороводородной или уксусной кислоты, раствором аммиака или гидроксида натрия) и фильтруют. Затем с фильтратом выполняют испытания на подлинность, используя реакции, рекомендуемые ГФ (ФС) для данного ЛФ. При плохой растворимости процесс экстракции выполняют при нагревании до определенной температуры. Иногда реактив добавляют непосредственно к порошку растертых таблеток или извлекают ЛВ и выполняют испытания с остатком (после удаления органического экстрагента).

Из мазей ЛВ предварительно экстрагируют эфиром, кислотой или другим растворителем. Для этого мазь обрабатывают разведенной серной, хлороводородной или уксусной кислотой при перемешивании и нагревании на водяной бане, затем охлаждают и фильтруют. Фильтрат испытывают с помощью химических реакций на соответствующие ионы или функциональные группы.

Масляные растворы перед выполнением испытаний растворяют в бензоле, петролейном эфире, хлороформе или ЛВ извлекают смесью растворителей. Подлинность извлеченного ЛВ подтверждают либо по температуре плавления (самого ЛВ или его производного), либо цветными или осадочными реакциями, либо с помощью тонкослойной хроматографии.

Для испытания подлинности таблеток ГФ (ФС) рекомендует использовать спектрофотометрию в ИК- или УФ-области. Из порошка растертых таблеток или драже извлекают ЛВ (водой или другим растворителем). Затем измеряют УФ-спектр и устанавливают наличие максимума светопоглощения

при определенной длине волны или оптическую плотность в максимуме светопоглощения либо рассчитывают значения отношений оптических плотностей при различных максимумах. Более объективна идентификация ЛВ путем сравнения с ИК-спектрами стандартных образцов.

Количественный анализ однокомпонентных ЛФ выполняют в несколько этапов.

Отбор пробы и взятие навески. При анализе твердых (таблетки, драже, гранулы) и жидких (растворы, сиропы) ЛФ обычно руководствуются общими правилами отбора проб. Вначале отбирается необходимое количество таблеток (драже) или жидкости. Оно должно быть достаточным для того, чтобы результаты анализа были точными для всей ЛФ. Затем после перемешивания или растирания отвешивают навеску. Процесс растирания необходим для получения гомогенной массы, в которой ЛВ было бы равномерно распределено во всем объеме пробы. Не подвергают растиранию только таблетки, покрытые оболочкой, и драже. ЛВ в них распределено неравномерно, и колебания в массе отдельных таблеток будут значительно влиять на результаты определения. Количественный анализ таких лекарственных форм проводят из определенного числа таблеток (драже).

Подготовка лекарственной формы к анализу. На этом этапе проводят растворение (иногда с нагреванием). Растворяют навеску в мерной колбе, доводят растворителем до метки и отбирают аликвотную часть для выполнения измерения. Выбор растворителя осуществляется с учетом растворимости ЛВ и других компонентов ЛФ, а также используемого метода количественного определения. Так, например, при использовании кислотно-основного титрования в неводной среде органических оснований в качестве растворителя используют безводную уксусную кислоту. Для растворения жидких ЛФ чаще всего применяют воду, а масляных растворов - этиловый и метиловый спирты, бензол, петролейный эфир.

Извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы. Извлечение ЛВ осуществляют для более правильной и точной оценки его содержания в ЛФ. Данный этап является неизбежным, когда в ЛФ присутствуют ингредиенты, мешающие количественному определению ЛВ. Поэтому необходимо либо выделять индивидуальное ЛВ, либо отделять мешающие компоненты. Для разделения компонентов ЛФ используют различные способы: фильтрование, центрифугирование, экстракцию, а также экстракцию в сочетании с отгонкой. Наиболее часто для отделения ЛВ применяют фильтрование. К экстракционным методам можно отнести извлечение ЛВ или продуктов его превращения (органического основания, комплекса или ионного ассоциата). Для разделения используют также экстракцию в сочетании с бумажной хроматографией или ТСХ.

Создание условий, необходимых для выполнения определения. После проведения предыдущих операций возможно определение ЛВ с помощью титриметрических или физико-химических методов. Однако чаще всего необходимо дополнительное создание специальных условий. Они диктуются прежде всего методом, с помощью которого проводят количественную оценку ЛВ в данной ЛФ. Для комплексонометрии — это создание необходимого рН среды; для метода нейтрализации в не водных средах — добавление ацетата ртути (II) при определении галогеноводородных солей органических оснований: при использовании **броматометрии** или нитритометрии — добавление в реакционную смесь бромида калия и сознаниекклелой среды и т.д.

Выполнение измерений по определению содержания лекарственного вещества. Количественный анализ может быть осуществлен гравиметрическим, титриметрическими, физико-химическими и биологическими методами.

Гравиметрический метод в анализе лекарственных форм применяют

редко, поскольку он весьма трудоемок и длителен во времени.

Титриметрические методы используют наиболее часто для количественной оценки ЛВ в ЛФ. Возможность применения титриметрических методов определяется следующими основными факторами: доступностью способов установления точки эквивалентности; дозировкой Л Вв ЛФ (при малых дозах из-за низкой чувствительности метода необходимы слишком большие навески); влиянием растворителей, наполнителей, стабилизаторов, консервантов и т.д. Эти ограничения послужили главной причиной того, что нередко для количественного определения ЛВ в ЛФ используют не тот метод, который рекомендует ФС для той же субстанции.

Иногда титриметрические методы нецелесообразно применять из-за их низкой чувствительности. Так, для получения достаточно точных результатов (при условии расхода 20 мл 0,1 М раствора титранта) необходимо брать на анализ очень большие количества ЛФ: около 500 мл раствора платифиллинагидротартрата для инъекций 0,2%; 670 мл раствора атропина сульфата для инъекций 0,1%; 1500 мл раствора скополаминагидробромида для инъекций 0,05%; 40 таблеток резерпина (по 0,1 мг). В этих случаях титриметрические методы заменены более чувствительными физико-химическими методами определения ЛВ в ЛФ.

Фотометрические (спектрофотометрия, фотоколориметрия) методы чаще всего применяют для определения малых количеств Л Вв ЛФ. Наибольшее число методик приходится на долю ЛФ, содержащих такие группы биологически активных веществ и их синтетических аналогов, как антибиотики, гормоны, витамины и др.

Экстракционно-фотометрическим методом анализируют ЛФ, содержащие ЛВ, представляющие собой органические основания и их соли. В качестве реактивов используют пикриновую кислоту, тропеолииновые и другие красители, образующиеся окрашенные продукты извлекают органическим

растворителем (чаще всего хлороформом) и измеряют оптическую плотность полученного экстракта.

Для количественной оценки содержания некоторых алкалоидов в растворах для инъекций используют турбидиметрию. для определения кордиамина и глюкозы в растворах, а также ЛФ, изготовленных в аптеке, — рефрактометрию.

Биологические методы используют для количественной оценки в ЛФ некоторых сердечных гликозидов. Микробиологически определяют активность ряда антибиотиков.

Методы анализа многокомпонентных лекарственных форм

Качественный анализ

Трудности в идентификации многокомпонентных ЛФ состоят в том, что один ингредиент может мешать обнаружению другого или реактив одновременно реагирует с двумя или несколькими компонентами смеси. Это происходит в случае отсутствия специфических реакций на каждый из компонентов. Вместе с тем одни компоненты смеси могут способствовать открытию других. Поэтому в отличие от анализа однокомпонентных ЛФ возможны следующие варианты идентификации **ЛВ** при совместном присутствии.

1. Для идентификации подобраны специфические реакции (на ионы или функциональные группы), при выполнении которых обнаружению одного компонента не мешает присутствие другого.

2. *Использован реактив, который последовательно реагирует вначале с одним компонентом, затем с другим.* Например, раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте при обнаружении кодеина в смеси с кислотой ацетилсалициловой вначале образует сине-фиолетовое (кодеин), а затем красное окрашивание (кислота ацетилсалициловая).

3. *Реактив взаимодействует с обоими компонентами, но продукты взаимодействия легко можно разделить.* Примером может служить анализ смеси натрия бензоата и натрия салицилата при воздействии раствором сульфата меди в присутствии хлороформа. Хлороформный слой приобретает голубое окрашивание (бензоат-ион), водный — зеленое (салицилат-ион).

4. *Один из компонентов ЛФ в присутствии реактива дает цветную реакцию на другой компонент.* Так можно обнаружить первичные ароматические амины реакцией азосочетания, если в смеси присутствует резорцин (отпадает необходимость в добавлении р-нафтола).

5. *При добавлении реактивов вначале обнаруживают один компонент, а затем последовательно открывают остальные.* Примером может служить обнаружение бензокаина в смеси с натрия гидрокарбонатом и метамизолом-натрия реакцией образования азокрасителя. После прибавления хлороводородной кислоты выделяются пузырьки газа (гидрокарбонат-ион), при последующем добавлении раствора нитрита натрия появляется быстро исчезающее сине-фиолетовое окрашивание (метамизол-натрий) и, наконец, от добавления щелочного раствора р-нафтола смесь приобретает красный цвет (бензокаин).

6. Обнаружить один компонент в присутствии других не представляется возможным без предварительного их разделения. Для этой цели используют воду, растворы кислот или щелочей, органические растворители (этанол, эфир, хлороформ). Затем в полученных экстрактах идентифицируют каждый из компонентов.

7. Использование различных видов хроматографии (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ) для разделения и идентификации компонентов твердых ЛФ. Например, в ТСХ-анализе использование пластинок «Силуфол УФ-254». На них наносят раствор или хлороформное извлечение из ЛФ и раствор стандартного образца. После хроматографирования пятна на хроматограмме проявляют с

помощью цветных реакций или УФ-света. Такие методики применимы в анализе многокомпонентных мазей и аэрозолей.

8. При анализе жидких многокомпонентных ЛФ присутствие в них галеновых препаратов (настоек, экстрактов), а также настоев и отваров нередко мешает обнаружению других ингредиентов. Поэтому идентификации должна предшествовать экстракция или разделение компонентов с помощью бумажной, тонкослойной или других видов хроматографии.

Количественный анализ

Применение титриметрических методов основано на особенностях физических и химических свойств ингредиентов, входящих в состав ЛФ, причем чем больше сходства в этих свойствах, тем труднее с достаточной точностью осуществить определение каждого из компонентов. При анализе ЛФ, содержащих три ингредиента и более, редко удается найти единый метод, позволяющий определить все компоненты. Поэтому используют сочетание нескольких методов, основываясь на особенностях таких физических и химических свойств ингредиентов, как растворимость, кислотно-основные, окислительно-восстановительные свойства, возможность взаимодействия с различными титрантами и реактивами.

Количественный химический анализ лекарственных веществ в многокомпонентных смесях может быть выполнен без разделения компонентов смеси или после предварительного разделения смеси на отдельные компоненты.

Количественный анализ без разделения компонентов смеси

Титриметрический анализ лекарственной смеси, включающей два ингредиента и более, можно выполнить без разделения компонентов. Для этого подбирают условия, при которых определение одного компонента не мешает определению других. При этом используют титриметрические методы, основанные на различии свойств веществ, содержащихся в смеси (кислотно-

основных свойств, констант комплексообразования, произведений растворимости и др.).

Чаще всего применяют методы, основанные на одновременном титровании суммы двух компонентов. Затем количественно определяют содержание одного из этих компонентов, используя методы, основанные на свойствах, присущих только данному веществу. Расчет производят по разности между количеством миллилитров титрантов (одинаковой молярности), затраченных на первое и второе титрование.

Так, при наличии в смеси солей органических оснований (гидрохлоридов, гидробромидов, гидройодидов) и галогенидов (хлориды натрия, калия) титруют вначале аргентометрически сумму гидрогалогенидов и галогенидов (индикатор бромфеноловый синий), а затем методом нейтрализации определяют связанную кислоту (индикатор фенолфталеин). Содержание галогенида устанавливают по разности.

Один из компонентов может быть определен окислительно-восстановительным методом при отсутствии в смеси других окисляющихся компонентов. Производные фенолов (резорцин) определяют в смесях броматометрическим методом. Если в смеси содержится легкоокисляющееся вещество, то фенол вначале экстрагируют эфиром.

Первичные ароматические амины (производные *n*-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды) в отсутствие других окисляющихся компонентов избирательно определяют методом нитритометрии. Этим же методом после предварительного гидрирования можно определять нитропроизводные (левомицетин), а после гидролиза — ацетиламинопроизводные (парацетамол).

Комплексометрию используют тогда, когда один из компонентов смеси представляет собой соль кальция, магния, цинка, ртути или других тяжелых металлов. Если предварительно другим методом была оттитрована смесь солей с одинаковыми анионами, то установленное комплексометрически

количество одной из солей затем вычитают из суммы компонентов.

Кислотно-основное титрование смесей основано на различии констант диссоциации компонентов. Поэтому данный метод используют при наличии в смеси нескольких компонентов с кислотно-основными свойствами. Дифференцированное титрование смесей кислот, оснований или их солей возможно, если константы диссоциации компонентов смеси различаются не менее чем в 1000 раз.

Ступенчатое кислотно-основное титрование, основанное на последовательном определении компонентов смеси в одной пробе с использованием различных индикаторов, применяют при определении компонентов ЛФ, содержащих карболовые кислоты и их соли в сочетании с барбитуратами или органическими основаниями, аминокислоты в смеси с кислотой аскорбиновой, никотиновой и др.

При наличии в смеси только одного ЛВ, проявляющего кислотные или основные свойства, титрование осуществляют соответственно алкалиметрическим или ацидиметрическим методом. Выбор индикатора зависит от константы диссоциации. Для титрования хлороводородной кислоты используют метиловый красный, аминокaproновой — фенолфталеин, глутаминовой — бромтимоловый синий и т.д. Варьирование индикаторами возможно также в следующих случаях.

1. Если смесь содержит два компонента, значительно различающихся по основности, то используют два разных индикатора и последовательно титруют вначале один, а затем второй ингредиент. Можно подобрать условия определения смесей кислот или оснований, рН растворов которых отличаются друг от друга. При титровании смеси кислот или оснований с различными константами диссоциации вначале титруются более сильные кислоты (основания), затем — более слабые.

2. Если один из компонентов смеси представляет собой кислоту, а другой — соль или основание, то в одной навеске вначале титруют кислоту, а затем — сумму образовавшейся соли или основания. Расчет выполняют по разности количеств затраченных титрованных растворов кислоты и щелочи.

3. При анализе смеси ЛВ, одно из которых нерастворимо или мало растворимо в воде, используют несмешивающиеся или смешанные растворители (воду и спирт). Подбирая соответствующие растворители и индикаторы, можно последовательно оттитровать два ЛВ, проявляющие кислотные или основные свойства, но имеющие различные константы диссоциации.

4. Методом неводного титрования можно количественно определять без разделения двухкомпонентные ЛФ. Для этого используют два способа. Один из них заключается в титровании каждого ингредиента в том растворителе, в котором проявляются только его кислотные или основные свойства. Так можно определять смеси кислоты и основания, кислоты и соли, основания и соли. Второй способ основан на дифференцированном титровании в одном растворителе обоих ЛВ, имеющих разные константы ионизации. Этим способом титруют смеси оснований с солями и смесь оснований. При титровании в среде ледяной уксусной кислоты можно без разделения последовательно определять смесь более сильного и более слабого органического основания.

5. Последовательное титрование одной навески ЛФ вначале в водной, а затем в неводной среде может быть применено, когда в состав бинарной ЛФ входят слабые основания (пуриновые алкалоиды) и алкалоиды с более сильными основными свойствами. Если ЛФ включает пуриновые алкалоиды и вещества слабокислого характера (барбитураты), то последние определяют алкалиметрическим методом после предварительного извлечения эфиром. Пуриновые алкалоиды в той же навеске определяют в неводной среде методом неводного титрования.

Количественный анализ смесей после предварительного разделения компонентов

Разделение смеси с помощью экстракции основано на различии растворимости компонентов в воде и в органических растворителях или на различии кислотно-основных свойств. По этому принципу Л В могут быть распределены на группы.

Неорганические вещества, как правило, нерастворимы в органических растворителях. Оксиды металлов нерастворимы в воде, но растворимы в кислотах. Соли большинства неорганических кислот и щелочных, щелочно-земельных и тяжелых металлов (за исключением сульфатов кальция и бария) хорошо растворимы в воде.

Органические кислоты алифатического ряда, оксикислоты, аминокислоты, как правило, растворимы в воде. Ароматические кислоты (бензойная, салициловая, ацетилсалициловая) практически нерастворимы (мало растворимы) в воде и растворимы в органических растворителях.

Соли органических кислот (лимонной, уксусной, молочной, глюконовой, бензойной, салициловой), натриевые соли барбитуратов, сульфаниламидов растворимы в воде и нерастворимы в таких органических растворителях, как хлороформ, эфир.

Все органические основания обычно растворимы в органических растворителях. Однако они мало растворимы или практически нерастворимы в воде. Большинство органических оснований и алкалоидов растворимы в растворах кислот (с образованием солей).

Соли органических оснований хорошо растворимы в воде, этаноле и, как правило, нерастворимы в таких органических растворителях, как эфир, хлороформ. Некоторые из солей органических оснований, в том числе алкалоидов (кокаина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид), растворимы и в воде, и в хлороформе.

Фенолы растворимы в щелочах с образованием фенолятов (феноксидов). Простые одноатомные и двухатомные фенолы легко растворимы в воде. Фенолы более сложной химической структуры, как правило, в воде нерастворимы. Некоторые азотсодержащие соединения (сульфаниламиды, алкилуреиды сульфокислот, циклические уреиды) растворимы в щелочах с образованием натриевых солей.

Органические вещества, не образующие солей с кислотами и щелочами (производные сложных эфиров, уретаны, ациклические уреиды, ацетаминопроизводные, терпены), обычно нерастворимы (трудно растворимы) в воде и растворимы в органических растворителях.

Имеются группы органических ЛВ, которые очень мало растворимы и в воде, и в органических растворителях (производные нитрофурана, 4-оксикумарина, урацила).

Различаются по растворимости природные биологически активные вещества. Препараты сердечных гликозидов мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в эфире. Практически нерастворимы в воде препараты стероидных гормонов. Большинство из них растворимо в растительных маслах и в этаноле. Витамины по растворимости разделяются на две группы: водорастворимые и жирорастворимые. Антибиотики (левомецетин, феноксиметилпенициллин, гризеофульвин, эритромицин) мало растворимы или практически нерастворимы в воде. Натриевые и калиевые соли антибиотиков, а также их соли с хлороводородной, серной кислотой, как правило, хорошо растворимы в воде, но нерастворимы (мало растворимы) в органических растворителях.

Используя указанное различие в растворимости ЛВ, можно осуществить разделение компонентов ЛФ следующими методами.

1. При наличии в смеси ЛВ, хорошо растворимых в воде и практически в ней нерастворимых, разделение осуществляют обработкой смеси во-

дой с последующим фильтрованием. На фильтре остаются нерастворимые в воде вещества. Так можно отделять от других ингредиентов растворимые в воде неорганические соли, соли органических кислот, соли азотсодержащих органических оснований.

2. ЛВ, растворимые в органических растворителях, не смешивающихся с водой (хлороформ, эфир), можно отделять от ЛВ, нерастворимых в этих растворителях. Разделение выполняют путем экстракции хлороформом или эфиром. Так можно отделять ароматические кислоты и органические основания от солей неорганических и органических кислот, а также от солей органических оснований.

3. ЛВ, растворимые в органических растворителях, можно отделять от некоторых алифатических кислот и производных фенолов. Последние необходимо предварительно действием щелочей превратить в водорастворимые феноксиды (феноляты). Затем растворителем, не смешивающимся с водой (хлороформом или эфиром), извлекают ЛВ, растворимые в этих растворителях.

4. Для отделения ЛВ, растворимых в хлороформе или эфире, от органических оснований последние предварительно нейтрализуют кислотами. Полученные соли оснований остаются в водном растворе.

5. Соли органических оснований можно предварительно превратить в основания путем нейтрализации связанных кислот щелочами. Образующиеся органические основания затем экстрагируют хлороформом или эфиром.

Если, пользуясь описанными методами, удастся количественно разделить компоненты смеси, то каждый из них затем определяют тем или иным титриметрическим методом. При разделении смесей, содержащих три компонента и более, нередко получают двухкомпонентные экстракты веществ с одинаковой растворимостью. Их анализируют методами осаждения или кислотно-основного титрования, последовательно определяя каждый из ком-

понентов.

Следует учитывать, что ЛВ, мало растворимые в воде или в органическом растворителе, частично извлекаются вместе с отделяемым компонентом. Это нередко не дает возможности выполнить количественное разделение смеси. Необходимо также обращать внимание на отсутствие примеси воды в органическом растворителе. Разделение сухих ЛФ таким растворителем приводит к частичной экстракции ЛВ, растворимых в воде.

После извлечения ЛВ органическим растворителем последний обычно вначале удаляют, а затем проводят титрование. Органические основания, в т.ч. основания алкалоидов, извлекают из смесей хлороформом. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в воде или в этаноле и титруют хлороводородной кислотой, используя индикатор, соответствующий константе диссоциации основания.

Количественное определение методом нейтрализации некоторых смесей, содержащих соли органических кислот и соли органических оснований, выполняют в присутствии органических растворителей (хлороформа, эфира). Последние извлекают выделяющуюся органическую кислоту или органическое основание в процессе титрования. Извлечение необходимо, так как, проявляя кислотные или основные свойства, они могут повлиять на результаты титрования.

Если в смеси содержатся гидрохлорид органического основания и неорганическая кислота, то вначале титруют сумму кислот (связанной и свободной). Затем отдельно титруют хлороводородную кислоту, связанную с органическим основанием, argentометрическим методом по хлорид-иону. Содержание рассчитывают по разности израсходованных титрованных растворов гидроксида натрия и нитрата серебра одинаковой молярной концентрации.

Физико-химические методы анализа многокомпонентных лекарственных форм

Количественный анализ смесей без предварительного разделения компонентов

Физико-химические методы дают возможность выполнения анализа двух- и даже трехкомпонентных смесей без предварительного разделения с достаточной для фармацевтического анализа точностью.

Из электрохимических методов для количественного определения многокомпонентных лекарственных форм используют полярографию и потенциометрию. Полярографическим методом можно, например, анализировать витамины (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, кислоту аскорбиновую) в смесях. Метод неводного титрования в сочетании с потенциометрией позволяет в одной навеске без разделения последовательно определять содержание нескольких компонентов. Это обусловлено улучшением условий кислотно-основного титрования за счет объективного установления точки эквивалентности с помощью индикаторного и стандартного электродов.

Фотоколориметрическим методом при подборе соответствующих цветных реакций определяют, как правило, содержание одного из ЛВ в многокомпонентных ЛФ. Так, на основе фенолгипохлоритной реакции можно установить содержание кофеина в смеси. Определению кофеина не мешают около 20 других ЛВ. Для количественной оценки парацетамола в смесях с метамизолом натрия, кофеином, салицилатами используют методику, основанную на гидролизе и последующем диазотировании и азосочетании.

Спектрофотометрический метод определения без предварительного разделения компонентов основан на аддитивности значений оптической плотности всех компонентов смеси при одной длине волны. Спектрофотометрическое определение двух (и более) компонентных ЛФ может быть осуществлено различными способами.

1. ЛФ содержит два ЛВ, одно из которых имеет максимум светопоглощения, а другое не поглощает УФ-свет в данной области. Спектрофотометрический анализ выполняют как при анализе однокомпонентной ЛФ.

2. Каждый из двух компонентов смеси имеет свой максимум светопоглощения, в котором второй компонент оптически прозрачен. Последовательно анализируют одно, а затем второе ЛВ в соответствующем максимуме светопоглощения.

3. ЛФ включает два ЛВ, причем в максимуме поглощения одного из них имеет некоторое светопоглощение и второе вещество, а в максимуме поглощения второго вещества первое оптически прозрачно. Такие смеси анализируют методом изолированной абсорбции. ЛВ, в максимуме которого другой компонент не поглощает, определяют как в однокомпонентной ЛФ. Метод изолированной абсорбции используют, например, для анализа ацетилсалициловой кислоты в присутствии салициловой.

4. Если двухкомпонентная ЛФ содержит ЛВ, полосы поглощения которых налагаются друг на друга, то для количественного определения может быть использован расчетный метод Фирордта. Метод приемлем, если при двух длинах волн наблюдается значительное различие в интенсивности поглощения обоих компонентов. Предварительно с помощью стандартных образцов устанавливают значения удельных показателей поглощения обоих компонентов при каждой выбранной для анализа длине волны. Затем для определения каждого компонента устанавливают оптическую плотность анализируемого раствора смеси при обеих длинах волн. Точность зависит от того, насколько велико различие между светопоглощением компонентов смеси. Она будет наибольшей, когда одна длина волны является максимумом светопоглощения одного ЛВ и минимумом для второго, а при второй длине волны будет наблюдаться обратное явление.

5. Количественное определение сухих двухкомпонентных ЛФ можно выполнять без предварительного разделения и без вычисления удельных показателей поглощения компонентов. Сущность метода заключается в том, что готовят растворы каждого из компонентов, содержащихся в ЛФ, той же концентрации, что и общая концентрация раствора смеси Сем. Затем при избранной аналитической длине волны измеряют оптическую плотность раствора ЛФ относительно раствора одного из компонентов, а потом оптическую плотность второго компонента относительно раствора ЛФ (Лг).

6. Широкие возможности в анализе многокомпонентных смесей открывает использование различных методов дифференциальной фотометрии. При дифференциальном фотометрическом анализе смесей, содержащих два компонента, измеряют оптические плотности анализируемого раствора при двух длинах волн. Измерения выполняют относительно растворов сравнения, содержащих стандартные образцы анализируемых ЛВ. Другой вариант метода основан на использовании двух растворов сравнения. Однако каждый из них включает один из компонентов той же концентрации, в которой он содержится в смеси. Поэтому при расчете содержания одного компонента концентрация второго вычитается. Это позволяет добиться высокой точности анализа. Можно достигнуть положительных результатов, используя один и тот же раствор сравнения, состав которого близок к составу анализируемой смеси.

7. Значительно упрощает выполнение анализа ЛФ применение УФ-спектрофотометрического метода. Он может быть использован в количественном анализе как однокомпонентных ЛФ, так и многокомпонентных смесей. Обязательное условие выполнения анализа — неизменяемость УФ-спектра поглощения компонентов смеси, но изменение его у анализируемого ЛВ, происходящее под действием кислот, щелочей, окислителей, УФ-

облучения и др. Использование Д-Е-дифференциального метода исключает влияние светопоглощающих наполнителей, содержащихся в готовых ЛФ.

Перспективным является метод производной спектрофотометрии, или метод ортогональных функций. Он приемлем для определения одного вещества в присутствии другого, если их спектральные кривые аппроксимируются полиномами разных степеней. Наиболее простым вариантом использования ортогональных функций является определение вещества на фоне линейного поглощения примеси, наполнителей или основы ЛФ. Производная спектрофотометрии дает возможность выполнять определение ЛВ в многокомпонентных смесях.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Определение капсул как лекарственных форм и вместилищ для лекарства. Виды медицинских капсул. Общая характеристика; преимущества и недостатки.
2. Свойства вспомогательных веществ, используемых в производстве желатиновых капсул.
3. Методы получения желатиновых капсул: погружение, прессование, капельный метод. Применяемое оборудование; его устройство и принцип работы.
4. Наполнение желатиновых капсул лекарственным веществом. Аппаратура.
5. Оценка качества медицинских капсул, применяемые приборы.
6. Фасовка и упаковка медицинских желатиновых капсул. Рекомендуемые виды упаковки и материалы для их изготовления. Применяемые машины и автоматы, их устройство и принцип работы.
7. Номенклатура капсулированных лекарств, выпускаемых в мягких и твердых желатиновых капсулах.

8. Перспективы развития производства медицинских капсул. Ректальные и вагинальные капсулы, ректиолы.

9. Микрокапсулы. Микрокапсулирование, его цели, используемые методы и способы. Применяемое оборудование.

Повышенный уровень

1. Пролонгированные лекарственные формы. Перспективы развития технологии микрокапсулированных препаратов.

2. Мази как лекарственная форма. Определение. Классификация по назначению (применению), по типу дисперсных систем, по механизму действия. Требования к мазям.

3. Мазевые основы, применяемые в заводском производстве, их классификация, номенклатура, свойства. Требования к мазевым основам. Другие вспомогательные вещества, применяемые в производстве мазей: эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты.

4. Общая технологическая схема производства мазей: основные стадии и операции.

Практическое занятие №6 Стабильность и сроки годности лекарственных средств

Цель работы: Изучить стабильность и сроки годности лекарственных средств

Теоретическая часть:

Стабильность как фактор качества лекарственных средств

Стабильность (устойчивость) Л В и его качество тесно связаны между собой. Исследование стабильности ЛС в зависимости от различных факторов, установление сроков годности ЛВ — одна из важнейших проблем, решением которой занимаются специалисты различных областей фармации, в том числе фармацевтической химии.

Критерием стабильности служит сохранение качества Л В. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в ЛС подтверждает его нестабильность. Этот процесс характеризуется константой скорости разложения Л В. Уменьшение количественного содержания не должно сопровождаться образованием токсичных продуктов или изменением физико-химических свойств Л В. Как правило, уменьшение количества ЛВ на 10% не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных формах и в течение 3 мес. в ЛС, приготавливаемых в условиях аптеки.

Под сроком годности лекарственных средств понимают период времени, в течение которого они должны полностью сохранять свою терапевтическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ или ФС (ФС11), в соответствии с которыми были выпущены и хранились в условиях, пред усмотренных указанными статьями.

По истечении срока годности ЛС не может быть использовано без переконтроля качества и соответствующего изменения установленного

срока годности. Существует определенная взаимосвязь между понятием «срок годности», имеющим временной смысл, и понятием «стабильность», обуславливающим качество ЛС (его устойчивость).

Разложение ЛВ можно установить по внешнему виду. Однако образование продуктов разложения не всегда сопровождается заметным снижением фармакологической активности. Это объясняется тем, что внешние изменения могут быть вызваны разложением незначительного количества ЛВ с образованием нетоксичных или индифферентных продуктов разложения. Нормативная документация допускает определенное количество таких примесей в ЛВ. Иногда внешний вид ЛС изменений не претерпевает, а при химическом исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фармакологического действия. Контроль наличия таких примесей строго регламентирован НД.

Стабильность — одна из важнейших характеристик лекарственного средства. Предприятие медицинской промышленности должно гарантировать содержание терапевтической дозы ЛВ в ЛФ в течение определенного срока. Это отражают в ФС или ФСП.

Вопросам стабильности ЛС начали уделять внимание уже в те годы, когда налаживалось их первое промышленное производство. Однако подход к этой проблеме был чисто эмпирический. Оценка качества осуществлялась по изменению вкуса, цвета, консистенции, образованию осадка и т.д. Лишь в последние десятилетия исследование стабильности поставлено на научную основу. Этому способствовали развитие фундаментальных исследований в области химии, биологии, физики, создание новых высокочувствительных методов физико-химического анализа, успехи фармацевтической науки.

Повышение стабильности может быть достигнуто на основе исследования механизма химических процессов, происходящих при хранении ЛС, и создания способов ингибирования этих процессов. Решение этих задач возможно лишь с помощью современных методов анализа ЛВ в присутствии продуктов их разложения. Результаты исследований должны учитываться при отработке технологии получения ЛВ и разработке НД.

Под сроком годности лекарственных средств понимается время, в течение которого лекарственные средства полностью отвечают всем требованиям нормативной документации, в соответствии с которой они были выпущены и хранились.

Срок годности лекарственного средства устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в условиях и упаковке, регламентируемых нормативным документом, и, по мере накопления данных, он может быть изменен как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Срок годности на ГЛС устанавливают независимо от сроков годности основного вещества.

Первоначальный срок годности лекарственного средства, который, как правило, должен быть не менее двух лет, определяет предприятие-изготовитель (разработчик) при подготовке проекта нормативной документации.

После регистрации лекарственного средства и начала промышленного выпуска предприятие-изготовитель (разработчик) обязано продолжить работы по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения или уточнения его срока годности.

Не рекомендуется устанавливать сроки годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.

Лекарственный препарат может реализовываться до окончания срока годности. Например, срок годности лекарственного средства - до 16.05.2011. Это не означает, что последний срок реализации данного препарата 16 мая 2011 года! Лекарственный препарат должен быть продан с таким расчетом, чтобы остаточный срок годности позволил покупателю полностью использовать его до окончания его срока годности.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. По каким показателям проводят оценку качества медицинских капсул? Какие требования предъявляются к медицинским капсулам согласно ГФ издания?
2. Как проверяется толщина оболочек твердых и мягких желатиновых капсул?
3. Как проверяется точность дозирования лекарственного вещества в капсулах?
4. Как определяют механическую прочность капсул? Как оценивают распадаемость капсул?
5. Дайте определение микрокапсулированию и полную характеристику микрокапсул. В чем заключаются их преимущества и недостатки? В виде каких лекарственных форм они выпускаются?
6. Каковы методы получения микрокапсул?
7. Какими способами осуществляется физический метод микрокапсулирования? Какое оборудование при этом применяется?
8. Какими способами осуществляется физико-химический метод микрокапсулирования? Какое оборудование при этом применяется?
9. Какими способами осуществляется химический метод микрокапсулирования? Какое оборудование при этом применяется?
10. Каковы перспективы развития производства микрокапсул?

Повышенный уровень

1. При определении распадаемости желатиновых капсул водный раствор помутнел и приобрел неприятный гнилостный запах. О чем это свидетельствует?
2. Что такое микрокапсулы, микросферы, нанокапсулы? Каковы методы их получения? Каково их действие?
3. От каких технологических факторов зависит размер микрокапсул, получаемых методом удаления летучего растворителя?
4. Какие факторы влияют на биологическую доступность лекарственных веществ в микрокапсулах?
5. Какие лекарственные формы целесообразно получать из микрокапсулированных лекарственных веществ.
6. По каким показателям оценивают качество микрокапсул?

Практическое занятие №7 Лекарственные вещества содержащие радиоактивные изотопы

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества лекарственных веществ содержащих радиоактивные изотопы

Теоретическая часть:

Изотопы – разновидности одного и того же химического элемента, близкие по своим физико-химическим свойствам, но имеющие разную атомную массу. Радиоактивные изотопы — неустойчивые разновидности атомов химических элементов, самопроизвольно превращающиеся в результате радиоактивного распада в атомы других элементов. Атомы — мельчайшие частицы химических элементов — состоят из атомного ядра, в котором практически сосредоточена вся масса атома, и электронов, расположенных вокруг ядра. В целом атомы обычно электрически нейтральны. Это объясняется тем, что положительный заряд атомного ядра компенсируется отрицательным зарядом электронов.

Основными типами радиоактивного распада изотопов радиоактивных являются альфа-распад и бета-распад. При **альфа-распаде** атомное ядро испускает альфа-частицу (ядро атома гелия) и превращается в ядро другого элемента, электрический заряд которого меньше первоначального на 2 единицы, а масса — на 4 массовые единицы. Испускаемые альфа-частицы состоят из одной или нескольких групп частиц с определенными значениями энергии частиц в каждой группе.

При **бета-распаде** ядро испускает электрон или позитрон (частица, отличающаяся от электрона положительным электрическим зарядом). Масса атома при этом практически не меняется, а заряд ядра увеличивается на единицу при испускании электрона и уменьшается на единицу при испускании позитрона, то есть ядро данного элемента становится изотопом смежного элемента. Испускаемые позитроны и электроны обладают всеми возможны-

ми значениями энергии в области от 0 до некоторой максимальной, характерной для данного изотопа радиоактивного.

Радиоактивные превращения изотопа радиоактивного часто сопровождаются испусканием **гамма-лучей** — электромагнитным излучением с очень малой длиной волны (от 10^{-3} см и менее). Гамма-лучи имеют ту же природу, что и рентгеновские лучи, но обладают гораздо большей проникающей способностью через тела.

Основными физическими характеристиками изотопа радиоактивного являются: тип радиоактивности, которым он обладает; его период полураспада, то есть время, в течение которого в среднем распадается половина всех атомов данного радиоактивного вещества; энергия испускаемого излучения. В настоящее время известно около 50 природных изотопов радиоактивных и около 1 000 искусственных изотопов радиоактивных, полученных на ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц

В природе встречаются как стабильные изотопы, так и нестабильные — радиоактивные, ядра атомов которых подвержены самопроизвольному превращению в другие ядра с испусканием различных частиц (или процессам радиоактивного распада). Сейчас известно около 270 стабильных изотопов. Число нестабильных изотопов превышает 2000, подавляющее большинство их получено искусственным путем в результате осуществления различных ядерных реакций. Число радиоактивных изотопов у многих элементов очень велико и может превышать два десятка. Число стабильных изотопов существенно меньше. Некоторые химические элементы состоят лишь из одного стабильного изотопа (бериллий, фтор, натрий, алюминий, фосфор, марганец, золото и ряд других элементов). Наибольшее число стабильных изотопов — 10 обнаружено у олова, у железа, например, их — 4, у ртути — 7.

С помощью ядерных реакций можно получить радиоактивные изо-

топы всех химических элементов. Получают их на ускорителях электронных частиц и атомных реакторах. Их еще называют "меченые атомы".

Радиоизотопная диагностика — применение радиоактивных изотопов и меченых соединений для исследования органов и систем человека с целью распознавания болезней. Основным методом радиоизотопной диагностики является метод радиоактивной индикации, т. е. способ наблюдения за введенными в организм радиоактивными веществами.

Радиоактивные изотопы ряда химических элементов являются источниками ионизирующих излучений, которые с помощью специальных радиометрических и записывающих устройств могут быть зарегистрированы после введения изотопа в организм человека с большой степенью точности. Современная радиологическая аппаратура позволяет улавливать и изучать крайне малые количества радиоактивных соединений (так наз. индикаторные количества), которые практически безвредны для организма обследуемого. Регистрируя распределение, перемещение, превращение и выведение из организма радиоактивных индикаторов, врач получает возможность судить об участии соответствующих элементов в биохимических и физиологических процессах в организме. Среди многочисленных методов радиоизотопной диагностики наибольшее распространение получили лабораторная радиометрия, клиническая радиометрия, клиническая радиография и сканирование. Радиоизотопное сканирование внутренних органов дает возможность определить расположение в организме исследуемого органа, установить его форму и размеры и выявить наличие в нем ряда патологических изменений. Основным преимуществом радиоизотопных методов исследования является их совершенная безболезненность и практическая безопасность для больного при высокой точности диагностических результатов.

Одним из наиболее выдающихся исследований явилось исследование

обмена веществ в организмах. Было доказано, что за сравнительно небольшое время организм подвергается почти полному обновлению. Слагающие его атомы заменяются новыми. Лишь железо, как показали опыты по изотопному исследованию крови, является исключением из этого правила. Радиоактивные изотопы применяются в медицине как для постановки диагноза, так и для терапевтических целей. Радиоактивный натрий, вводимый в небольших количествах в кровь, используется для исследования кровообращения, йод интенсивно отлагается в щитовидной железе, особенно при базедовой болезни. Наблюдая с помощью счетчика за отложением радиоактивного йода, можно быстро поставить диагноз. Большие дозы радиоактивного йода вызывают частичное разрушение аномально развивающихся тканей, и поэтому радиоактивный йод используют для лечения базедовой болезни. Интенсивное гамма-излучение кобальта используется при лечении раковых заболеваний (кобальтовая пушка).

Излучения, испускаемые изотопами радиоактивными, широко используются в медицине и биологии.

Изотопы радиоактивные для целей диагностики применяются как радиоактивные индикаторы: внутрь организма вводится некоторое, вполне безопасное количество препарата, в котором содержится определенный изотоп радиоактивный. По гамма- или бета-излучению, испускаемому этим изотопом радиоактивным, можно судить о перемещении в организме данного вещества (отсюда название «меченые атомы»). По «меченым атомам» изучают характер накопления препарата в том или ином органе *аткани*, скорость его передвижения в крови и так далее. Регистрация излучения производится специальными счетчиками заряженных частиц, расположенными над изучаемым органом или тканью. В настоящее время для целей диагностики наиболее широко применяются радиоактивные изотопы иода J^{131} , фосфора P^{32} , натрия Na^{24} и так далее. Для определения функционального состояния щитовидной

железы, печени, почек, а также при диагностике метастазов рака щитовидной железы и печени применяется J^{131} . Изотоп фосфора P^{32} используется при диагностике опухолей головного мозга, половой сферы, носоглотки, глаза; изотоп натрия Na^{24} используется для определения скорости кровотока в кругах кровообращения.

Ценность диагностики с помощью радиоактивных изотопов состоит в том, что этот метод является высокочувствительным, позволяющим обнаруживать начальные патологические сдвиги в организме, которые в большинстве случаев невозможно установить другими методами. При этом исследование проводится без всякого нарушения нормальной жизнедеятельности организма. Поскольку интенсивное длительное воздействие излучения на организм может привести к лучевому поражению, в организм при диагностическом исследовании вводятся весьма малые дозы радиоактивных изотопов, обладающих малыми периодами полураспада (например, иод J^{131} — 8 дней, фосфор P^{32} — 14 дней, натрий Na^{24} — 15 часов) и быстро выводящихся из организма.

Изотопы радиоактивные для целей лечения используются как источники излучений для лечения рака в Израиле. Наиболее широко применяются радиоактивные изотопы при лечении злокачественных (и доброкачественных) опухолей. Лечение радиоактивными изотопами основано на разрушающем действии излучения на ткани (при длительном облучении или большом количестве радиоактивных изотопов); при этом ткани со злокачественным ростом более чувствительны к излучению радиоактивных изотопов. Учитывая, что контакт с радиоактивными изотопами **безопасен для человека** лишь в определенных пределах, для работающих с ними установлены предельно-допустимые дозы излучения от веществ, находящихся вне организма и внутри организма, нормы содержания радиоактивных веществ в воздухе, нормы загрязненности поверхностей оборудования, спецодежды и рук. Важное зна-

чение имеет также применение специального защитного оборудования при работе с радиоактивными изотопами (защитные радиоманипуляционные столы для приготовления необходимых доз радиоактивного препарата, специальные шприцы с защитой для введения радиоактивных растворов в организм и так далее) и средств индивидуальной защиты (специальные комбинезоны, халаты, перчатки, обувь, очки и так далее), а также соблюдение правил личной гигиены.

2. Препараты применяемые в медицине и механизм их действия

Классификация и номенклатура

Все радиоактивные источники с технологической точки зрения делятся на закрытые и открытые. Закрытые источники — это радиоактивные препараты, помещенные в специальную защитную герметичную упаковку (как правило стальную), — предназначены для работ без вскрытия защитной оболочки.

В молекулярно-биологических и биохимических исследованиях используют открытые источники — твердые, жидкие или газообразные радиоактивные вещества или их растворы. Практически все радиоактивные препараты, применяемые в life science — это растворы соединений, меченных радиоактивными изотопами.

Для обозначения конкретного изотопа (в том числе и радиоактивного), согласно правилам номенклатуры, перед химическим символом элемента ставится надстрочное число, обозначающее массу изотопа. Например, ^{14}C — изотоп углерода с массой 14. В литературе допускается полное написание химического элемента и его массы через дефис, например, углерод-14. Обратите внимание, что пишется ^{14}C , а произносится обычно С-14, т.е. для любого изотопа при написании первым всегда указывается массовое число изотопа над строкой, а затем символ химического элемента, а произносят наоборот: сначала элемент, затем масса изотопа.

Соединения, меченные радиоактивными изотопами, делят на две группы веществ. Во-первых, это конкретные химические соединения, у которых один атом (или несколько) заменён на атом радиоактивного изотопа того же элемента, т.е. химически такое соединение идентично "немеченому". Во-вторых, это молекулы соединений, модифицированные с помощью радиоактивного фрагмента (или дополнительного радиоактивного атома), которые отличаются от исходного немеченого соединения. К последнему случаю относятся всевозможные конъюгаты и модификации биологических макромолекул с неопределённым местоположением радиоактивного атома, например, молекула иммуноглобулина с введённым изотопом радиоактивного йода-125. Более подробно об этом ниже.

Для обозначения меченых соединений первой группы принято в обычное химическое наименование молекулы вставлять в квадратных скобках наименование изотопа, которым мечено соединение, и его место в молекуле перед названием части молекулы, содержащей меченый атом. В качестве примера ниже приведены наименования тимидин-5'-трифосфата, меченного различными радионуклидами и в разных положениях:

1. [6-³H] тимидин-5' трифосфат
2. [метил-³H] тимидин-5' трифосфат
3. [U-³H] тимидин-5' трифосфат
4. [5'-³H] тимидин-5' трифосфат
5. [6,2',3'-³H] тимидин-5' трифосфат
6. [2-¹⁴C] тимидин-5' трифосфат
7. [U-¹⁴C] тимидин-5' трифосфат
8. тимидин -5' [б-³²P] трифосфат
9. тимидин -5' [г-³²P] трифосфат

В примерах 3 и 7 место радиоактивного атома в молекуле обозначено U — это означает, что точное место радиоактивного атома неизвестно и, воз-

можно, речь идет о равномерно меченой молекуле. Обычно такое бывает, если способ получения соединения заключался в выращивании микроорганизма на среде, обогащённой целевым изотопом, с последующим выделением нужного соединения из клеточного лизата. Подробнее методы получения меченых соединений обсуждаются в других разделах. В примерах 8 и 9 б и г — это не тип радиоактивного распада, а местоположение радиоактивных атомов фосфора-32 в трифосфатной группе.

Для наименования второй группы соединений обозначение радионуклида в квадратных скобках выносят перед наименованием молекулы: [¹²⁵I]-альбумин — альбумин, меченный йодом-125 или [метил -³H]-альбумин — альбумин, меченный тритием за счет метилирования молекулы [³H]-метильной группой йодистого метила.

Основные радионуклиды в life science

Список радиоактивных изотопов, которые используются в life science, вообще крайне ограничен самой природой. В состав органических соединений входят водород, углерод, кислород, азот, а также гораздо реже фосфор и сера. Следовательно, для получения немодифицированных меченых соединений круг возможных радионуклидов ограничен этими биогенными элементами. Их характеристики приведены в таблице 1.

Радионуклид	Период полураспада	Удельная активность 100% изотопа [mCi/mmol]	активность [Бк/моль]	Тип распада	Энергия(max) [MeV]
³ H (тритий)	12.43 года	29.05	1,11x10 ¹⁵	β	0.0185
¹⁴ C	5730 лет	0,062	2,3x10 ¹²	β	0.156
³² P	14.3 дней	9104	0,33x10 ¹⁸	β	1.709
³³ P	25.4 дней	5138	0,19x10 ¹⁸	β	0.249
³⁵ S	87.4 дней	1491	0.5x10 ¹⁷	β	0.167
¹²⁵ I	60 дней	2167	0,8x10 ¹⁷	ε.с.	0.25

К сожалению, радиоактивные изотопы кислорода и азота имеют совершенно неприемлемый для работы в life science период полураспада — от нескольких минут до миллисекунд. Такие ультра короткоживущие изотопы (УКЖ) уже применяются в медицине и технике, однако их использование в физико-химической биологии весьма проблематично.

Перечень радионуклидов, которые могут использоваться (и используются) для получения модифицированных молекул, может быть существенно расширен. Такие модифицированные молекулы часто используются не только в life science, но и в медицине (как для диагностики, так и для терапии). Весьма популярны для медико-биологических работ радионуклиды технеция, хрома и других. В этом материале не будут рассматриваться медицинские аспекты применения меченых соединений, поэтому сосредоточимся на использовании радионуклидов, приведенных в таблице 1.

Вообще, "идеальный радионуклид" для life science должен отвечать следующим критериям:

Элемент должен входить в состав всех органических молекул. Это понятно, так как делает возможным введение "меченого атома" в любую молекулу.

Период полураспада "идеального радионуклида" 10ч100 дней. Это будет соответствовать теоретической молярной активности в диапазоне 10^{18} ч 10^{17} Бк/моль и сможет обеспечить высокую чувствительность метода.

Чистый β -излучатель с максимальной энергией излучения не более 0,4 МэВ. Это позволяет сравнительно просто детектировать радионуклид и в тоже время сохраняет высокое разрешение методов, связанных с автордиографической детекцией меченых продуктов.

К сожалению, ни один из приведенных в таблице радионуклидов не соответствует "идеалу". Тритий и углерод имеют слишком большой период полураспада, т.е. низкую молярную активность (особенно, углерод), а очень низкая энергия излучения трития сильно осложняет его детекцию и радиометрию. Весьма удобные ядерно-физические характеристики радиоактивных изотопов фосфора и серы не могут компенсировать ограниченность распространения этих элементов в органических молекулах. Поэтому выбор радионуклида, который предполагается использовать для исследования, приходится делать с учетом разных факторов, которые подробно разбираются ниже.

Все приведенные в таблице радионуклиды — искусственные, реакторные изотопы. В природе существуют радиоактивные изотопы ^3H и ^{14}C , но их содержание очень низкое, и препаративное выделение таких изотопов как сырья для синтеза меченых соединений является задачей с экономической точки зрения абсолютно разорительной.

Технические характеристики меченых соединений

Все препараты меченых соединений, которые используются в life science, имеют технические характеристики, подробно указанные фирмой-производителем в паспорте (сертификате) и кратко — на флаконе с препаратом. Ниже подробно разбираются термины технических характеристик и их значение.

Радионуклидная чистота [%]

Это характеристика радиоизотопной чистоты препарата. Для большинства радионуклидов, применяемых в life science, не очень важна. Примеси других радионуклидов в тритиевых или ^{35}S соединениях отсутствуют. Однако, для соединений, меченных фосфором-33, это важнейшая характеристика, т.к. часто наличие примеси фосфора-32 более 2ч3% делает препарат фосфора-33 весьма сомнительным по качеству с точки зрения многих методик.

Иногда фирмы-производители искусственно "подогревают" интерес биохимиков к препаратам с очень высокой радионуклидной чистотой. Например, у йода много радиоактивных изотопов со своими индивидуальными ядерно-физическими характеристиками. Самый популярный в life science радиоизотоп йода — ^{125}I . Фирма "Амершам" (Amersham) очень гордится тем, что предлагает исследователям ^{125}I с очень высокой радионуклидной чистотой — содержание примесного ^{126}I менее 0,01%. В то же время, практически для всех исследований в life science, включая радиоиммуноанализ, эта характеристика не является важной, и содержание других радиоактивных изотопов йода в целевом ^{125}I может быть 0,1% и даже 1% без какого-либо ущерба для биологического осмысления полученных результатов.

Радиохимическая чистота [%]

Радиохимическая чистота (РХЧ) — это содержание основного вещества, которое определяется обычно хроматографически (ВЭЖХ или ТСХ) в двух разных системах (условиях). Как правило, РХЧ не ниже 95%. Для большинства исследователей в life science РХЧ начинает представлять интерес, когда они "угробили" эксперимент и пытаются понять почему это произошло.

Объемная активность [МБк/мл (мКи/мл)]

Иногда объемную активность называют концентрацией радиоактивности (radioactive concentration), что вполне отражает суть. На все производимые меченые соединения в паспорте (сертификате) обязательно указывается дата паспортизации и "reference data" — дата, на которую дается значение объемной активности. Большинство препаратов для life science, особенно соединения, меченные фосфором-32 или 33, имеют высокую объемную активность, и перепроверять (перемерять) заново величину, указанную в паспорте, просто жалко — слишком большой расход материала. Так что исследователи просто рассчитывают необходимую им для работы активность, исходя их

данных паспорта с учетом периода полураспада используемого радионуклида. Естественно, что учет распада радионуклида проводится для короткоживущих радиоактивных изотопов: фосфора, серы и йода, а для трития, и тем более для ^{14}C этого не делают.

Молярная активность [Бк/моль (Ки/ммоль)]

Молярная активность — это активность одного моля вещества, содержащего какой-то радионуклид. Устаревшие единицы измерения Ки/ммоль по-прежнему используются и даже чаще, чем современные Бк/моль. Это просто удобнее, т.к. величина высокой молярной активности (например, фосфора-32), выраженная в Бк/моль, часто вызывает у биологов панику. Сравните: 5000 Ки/ммоль равно $1,85 \times 10^{17}$ Бк/моль.

В зарубежной научной литературе чаще используется термин "специфическая активность" (specific activity), который является синонимом молярной активности.

В русскоязычной литературе существует термин "удельная активность" — активность одного грамма (иногда микрограмма) вещества, содержащего радионуклид. Обычно такая характеристика дается соединениям, молекулярный вес которых не определен или не известен. Например, препараты биополимеров (ДНК, РНК, белков) обычно характеризуют удельной активностью — активностью одного микрограмма вещества. В англоязычной литературе термин "специфическая активность" (specific activity) означает и молярную, и удельную активность.

Молярная активность — важнейшая характеристика меченого соединения, причем по нескольким причинам.

Во-первых, вы можете оценить долю собственно меченых соединений в препарате, предложенном вам для работы. Например, если препарат L-[^{35}S]-метионина имеет молярную активность 300 Ки/ммоль, то, учитывая теоретическую молярную активность (1491 Ки/ммоль) для серы-35, нетрудно под-

считать, что в препарате только пятая часть молекул содержит изотоп ^{35}S ($300 : 1491 = 1/5$), а остальные — "холодные" молекулы — не содержат радиоактивных атомов. Во-вторых, можно подсчитать молярную концентрацию меченого препарата. Для этого надо разделить объемную активность препарата (Ки/мл) на его молярную активность (Ки/ммоль) и получить концентрацию вещества в растворе в ммоль/мл (моль/л). Только будьте внимательны к единицам и множителям, чтобы не разделить объемную активность в мКи/мл на молярную активность в Бк/моль (или наоборот).

В-третьих, вы можете оценить предельно достижимую для вашего препарата чувствительность обнаружения соединения. Так, если ваш препарат [γ - ^{32}P] АТФ имеет молярную активность 1000 Ки/ммоль, то, учитывая границу достоверной количественной регистрации фосфора-32 в 10^{-10} Ки, вы сможете определить $10^{-10} / 10^3 = 10^{-13}$ ммоль, т.е. 10^{-16} моль вещества. К сожалению, эта замечательная чувствительность на практике часто остается недостижимой, т.к. в количественных измерениях в life science обычно "биологический фон" эксперимента гораздо выше физического или приборного. Это подробно будет обсуждаться на примере использования соединений, меченных фосфором-32.

Следует подчеркнуть один очень интересный феномен, связанный с молярной активностью. Если молярная активность меченого препарата близка к теоретически возможной (более 90% от максимальной), то, независимо от периода полураспада радионуклида, величина молярной активности препарата будет практически постоянной. Это хорошо видно на примере ^{33}P -ортофосфорной кислоты с молярной активностью около 5000 Ки/ммоль. Действительно, согласно схеме радиоактивного распада фосфор-33 превращается в серу-33 и, следовательно, вместе с убыванием количества радиоактивных атомов (распадом) убывает (уменьшается) количество молекул фосфорной кислоты, т.к. из фосфорной $\text{H}_3^{33}\text{PO}_4$ образуется серная ($\text{H}_2^{33}\text{SO}_4$).

Основы радиационной безопасности

Всем, кто работает с источниками ионизирующего излучения, в том числе с радиоактивными веществами, приходится получать допуск к работе: проходить медкомиссию и сдавать экзамен по знанию норм и правил радиационной безопасности. Возможно, самым ярким примером тесного переплетения фундаментальных академических исследований и утилитарно-прикладных разработок являются правила работы с источниками ионизирующего излучения. Вся информация для проведения работ с радиоактивными веществами изложена в двух основных документах: "Нормы радиационной безопасности" (НРБ) и "Основные санитарные правила" (ОСП). Эти скучные строгие документы существуют уже более 30-ти лет. Регулярно (примерно раз в 10 лет) информация в этих документах обновляется в соответствии с развитием радиобиологических и биофизических исследований, вносятся изменения, иногда весьма серьезные, но общая структура документов не меняется. НРБ устанавливает нормативы по всем параметрам, связанным с радиоактивностью: дозы и уровни облучения, содержание различных радионуклидов в воде, воздухе и т.д., уровни загрязнения радионуклидами и пр. Следует подчеркнуть, что это не военно-технический или медико-терапевтический документ, а общие нормы, установленные для всех организаций и лиц, постоянно работающих с источниками ионизирующего излучения, в том числе с радиоактивными веществами.

Хотя в НРБ и ОСП даны кратко определения основных терминов и понятий, ниже я попытаюсь упрощенно систематизировать эту информацию для начинающих работать с радиоактивными веществами.

Экспозиционная доза — энергетическая характеристика γ - и рентгеновского излучения, которая оценивается по эффекту ионизации сухого атмосферного воздуха. Единица экспозиционной дозы рентген - поток γ - или рентгеновского излучения, который в 1 см^3 сухого воздуха образует 2×10^9

пар ионов. Эта самая популярная единица измерения в дозиметрии, хотя и является устаревшей и внесистемной.

Поглощенная доза — собственно это и является характеристикой опасности излучения, так как определяется как отношение поглощенной энергии ионизирующего излучения к массе облученного вещества. Единицы поглощенной дозы — рад и грей. Рад — это внесистемная (но популярная) единица — rad (radiation absorbed dose) — равна 100 эрг/г. Грей — единица в системе СИ, равная 1 дж/кг. Значит, 1 Гр (грей) равен 100 рад.

Эквивалентная доза — произведение поглощенной дозы излучения на некий коэффициент качества излучения, учитывающий неблагоприятные биологические последствия. Единицы измерения — бэр и зиверт. Бэр - биологический эквивалент рентгена (иногда говорят рада) — доза любого вида ионизирующего излучения, производящая такое же воздействие на биологические объекты как доза г- или рентгеновского излучения в 1 Р (рентген). В системе СИ принят зиверт — эквивалентная доза, соответствующая поглощенной дозе в 1 Гр (грей) с коэффициентом качества 1.

Эффективная доза — величина, используемая для оценки меры риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и его отдельных органов и тканей с учетом их радиочувствительности.

Вся эта "голубая муть" на дозовую тему для нормальной работы, конечно, не нужна. Тем более для работы в life science. Дозиметрические приборы (точнее, приборы радиометрического контроля) меряют или мощность экспозиционной дозы г- или рентгеновского излучения (в миллирентгенах в час), или поток в-частиц с поверхности (количество частиц в сек. на 1 см²). Собственно поглощенная работником доза обычно измеряется специальными индивидуальными дозиметрами разных систем: ионизационными — типа ДП-22В, фотокасетными (количественная автордиография) и даже современными термолюминисцентными. Однако, все замеры всеми типами дози-

метров всегда показывали, что для работающих в life science, поглощенные дозы бесконечно малы и не могут быть достоверно измерены существующими приборами.

Порядок работы с радиоактивными веществами определен в ОСП. Последняя редакция этого документа называется "Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности" (ОСПОРБ-99), и название полностью соответствует содержанию. В ОСПОРБ-99 не только подробно изложен порядок работы с любыми радионуклидами, но и порядок их получения (передачи) от других организаций, порядок списания источников и сдачи радиоактивных отходов и многое другое. Согласно классификации работ с радиоактивными веществами в этом документе в зависимости от уровня опасности, все исследования с радиоактивными изотопами в life science относятся к третьему (самому низкому) классу радиационной опасности. Эта "классность" работ определяется, во-первых, количеством радионуклида на рабочем месте, а во-вторых, "радиотоксичностью" радионуклида и характером работ по его использованию. Радиотоксичность — понятие, введенное для оценки вреда, который может нанести радионуклид человеку, и зависит от типа распада, энергии излучения, периода полураспада и способности радионуклида усваиваться организмом. Все радионуклиды разбиты на четыре группы радиотоксичности: А (самая опасная), Б, В, и Г (наименее опасная). Из радионуклидов, указанных в таблице 1, самым "вредным" является фосфор-32 — группа Б.

Опасность радионуклида при внешнем облучении определяется характером и энергией излучения. Для всех "мягких" β -излучателей (для life science радионуклидов из таблицы 1: тритий, углерод-14, фосфор-33, и сера-35) опасность минимальна. Электронный поток задерживается листом плотной бумаги, резиновыми хирургическими перчатками и т.д. Сложнее с фосфором-32. Кроме излучения высоко энергетических электронов для фосфора-

32 характерно "тормозное излучение" — вторичное электромагнитное излучение, возникающее при торможении электрона в плотной среде. По своей природе такое тормозное излучение одинаково с рентгеновским и его проникающая способность очень высокая. Именно по этой причине для защиты от излучения фосфора-32 применяются дополнительные средства защиты: защитные экраны со свинцовыми стеклами и свинцовые контейнеры для препаратов. Аналогичная защита требуется и для работы с йодом-125. Гамма-излучение ^{125}I экранировать легкой защитой из оргстекла не удастся.

Существуют три защитных фактора от воздействия ионизирующего излучения на организм.

Расстояние. Чем дальше вы от источника излучения, тем лучше. Это не только вывод народной мудрости — "держаться подальше", но и научно обоснованная реальность, т.к. интенсивность излучения убывает пропорционально квадрату расстояния. Поэтому старайтесь не брать радиоактивные препараты руками (даже в перчатках), а пользуйтесь пинцетами, захватами и прочими дистанционными приспособлениями, если такая возможность есть.

Время. Чем меньше время контакта с радиоактивным веществом, тем меньше вред воздействия. Поэтому готовьте заранее все реактивы, приборы, расчеты и продумывайте свои действия, чтобы сократить время непосредственного контакта с радиоактивным веществом до минимального.

Защитная среда (экранирование). Собственно защита с помощью различных контейнеров, стенок, экранов, защитной спецодежды, очков и т.д. Почему-то этому фактору уделяют самое большое внимание, хотя первый и второй гораздо важнее и проще.

Несколько сложнее ситуация с внутренним облучением. Понятно, что внутреннее облучение возможно только при попадании радионуклида

вовнутрь вместе с пищей, водой или при вдохе. Так как такое попадание обычно не планируется, то и оценить количество радиоактивного материала и, соответственно, дозу внутреннего облучения очень сложно. Особенно это проблематично для слабых α -излучателей трития или углерода-14. Поэтому главным способом снижения внутреннего облучения персонала, работающего с радионуклидами, является аккуратность в работе с открытыми источниками и соблюдение санитарных и гигиенических норм и правил.

Вообще, вопреки разным слухам, количество радиоактивного материала, которое используется для life science, не может нанести серьезного ущерба для здоровья человека, работающего непосредственно с препаратом, и тем более для его будущих детей. Даже если в полном безумии кто-то проглотит 1 ч2 полных фасовки [$\text{г-}^{32}\text{P}$] АТР (40 МБк), то ущерб будет выражаться, как материальные потери от нецелевого использования препарата, но не от физического вреда здоровью проглотившего. За многолетнюю работу многочисленных научных сотрудников в биологических НИИ в СССР, а затем в России, не зафиксировано ни одного случая отрицательного воздействия радиоактивных препаратов на здоровье работающего сотрудника. Слишком маленькие количества радиоактивных препаратов применяют для работы по III-му классу работ с радиоактивными веществами. Однако, это не относится к работам на предприятиях, производящих радионуклиды, и к другим организациям, где работают с радионуклидами по I или II классу работ.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Дайте определение медицинским капсулам как лекарственной форме и как вместилищу для лекарств. Дайте их общую характеристику, укажите их преимущества и недостатки.

2. На какие виды классифицируются капсулы? Как они характеризуются?

3. Какими способами получают разные виды капсул?
4. На каких свойствах капсул отразится нарушение температурного режима растворения желатина в воде? Какими способами получается желатиновая масса? В каких случаях эти способы применяются?
5. В чем заключаются особенности получения капсул методом погружения и с какой целью желатиновая масса длительное время выстаивается?
6. Чем отличается технология производства твердых и мягких желатиновых капсул методом погружения? Какие машины при этом применяются? Каковы их устройство и принцип работы?
7. В чем заключаются особенности наполнения и запайки мягких и твердых желатиновых капсул? На каком оборудовании эти операции осуществляются? Как проводится бракераж?
8. Как проводится регенерация бракованных желатиновых капсул?

Повышенный уровень

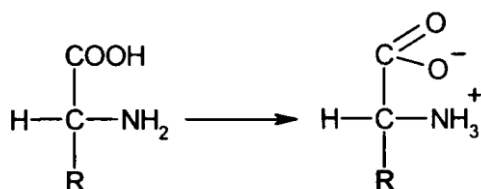
1. Какие консерванты применяются при производстве желатиновых капсул?
2. В чем заключаются особенности получения капсул методом прессования? На каком автомате? Каковы его устройство и принцип работы?
3. В чем заключаются особенности получения капсул капельным методом? На каком автомате? Каковы его устройство и принцип работы?
4. С какой целью и какие вспомогательные вещества используют при получении кишечнорастворимых капсул?

Практическое занятие №8 Аминокислоты алифатического ряда

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества аминокислот алифатического ряда

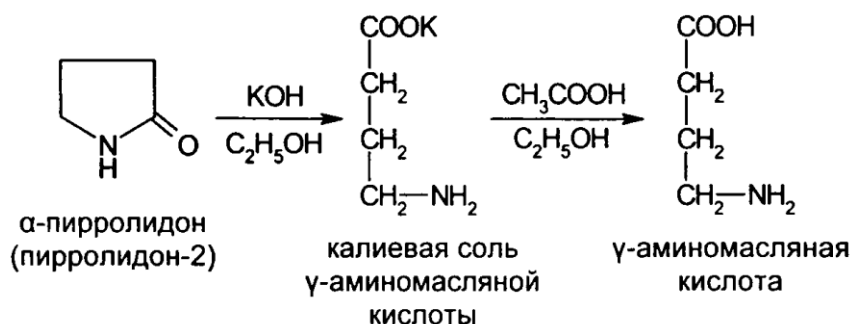
Теоретическая часть:

Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. α -Аминокислоты являются структурными элементами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α -аминокислот. Они являются амфолитами (амфотерными соединениями) и образуют внутренние соли в виде биполярного иона (цвиттер-ион):



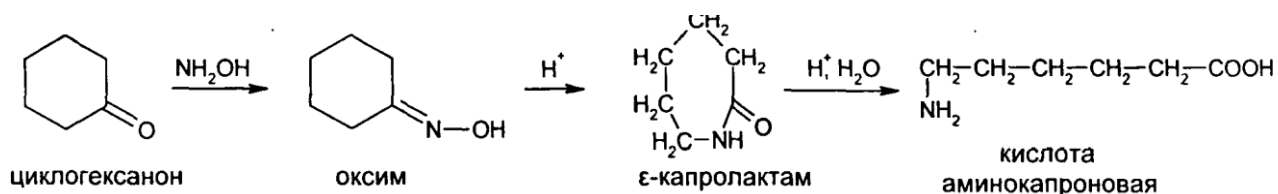
Наиболее часто применяют в качестве лекарственных веществ аминокислоты и их синтетические аналоги: кислоту гамма-аминомасляную (аминалон), кислоту аминокапроновую, кислоту глутаминовую, цистеин, ацетил цистеин, пеницилламин, метионин.

В условиях промышленного производства кислоту гамма-аминомасляную получают расщеплением α -пирролидона гидроксидом калия в присутствии воды при 100-110°C в течение 2-3 ч. Затем уксусной кислотой из спиртового раствора (рН от 6,5 до 6,9) калиевой соли γ -аминомасляной кислоты при 60°C выделяют неочищенную кислоту:



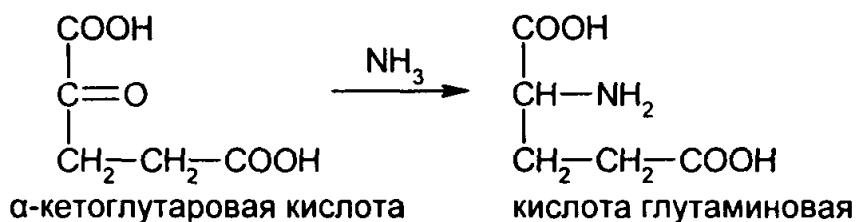
Технический продукт перекристаллизовывают из абсолютного этанола при температуре от 0 до +5°C и сушат при 70-80°C.

Источником синтеза аминокaproновой кислоты служит циклогексанон, из которого получают оксим, а затем осуществляют *бекмановскую перегруппировку*:



Кислоту глутаминовую и метионин получают гидролизом белковых веществ. В миозине, казеине, α-лактоглобулине содержится до 20% глутаминовой кислоты и до 3% метионина. Еще больше (до 45%) глутаминовой кислоты в пшеничном гиадине, который обычно служит источником ее получения. Выделяют аминокислоты из гидролизатов белков хроматографическим методом. Эти аминокислоты можно также синтезировать.

В настоящее время в промышленности кислоту глутаминовую получают микробиологическим синтезом из α-кетоглутаровой кислоты (по схеме, аналогичной биосинтезу):

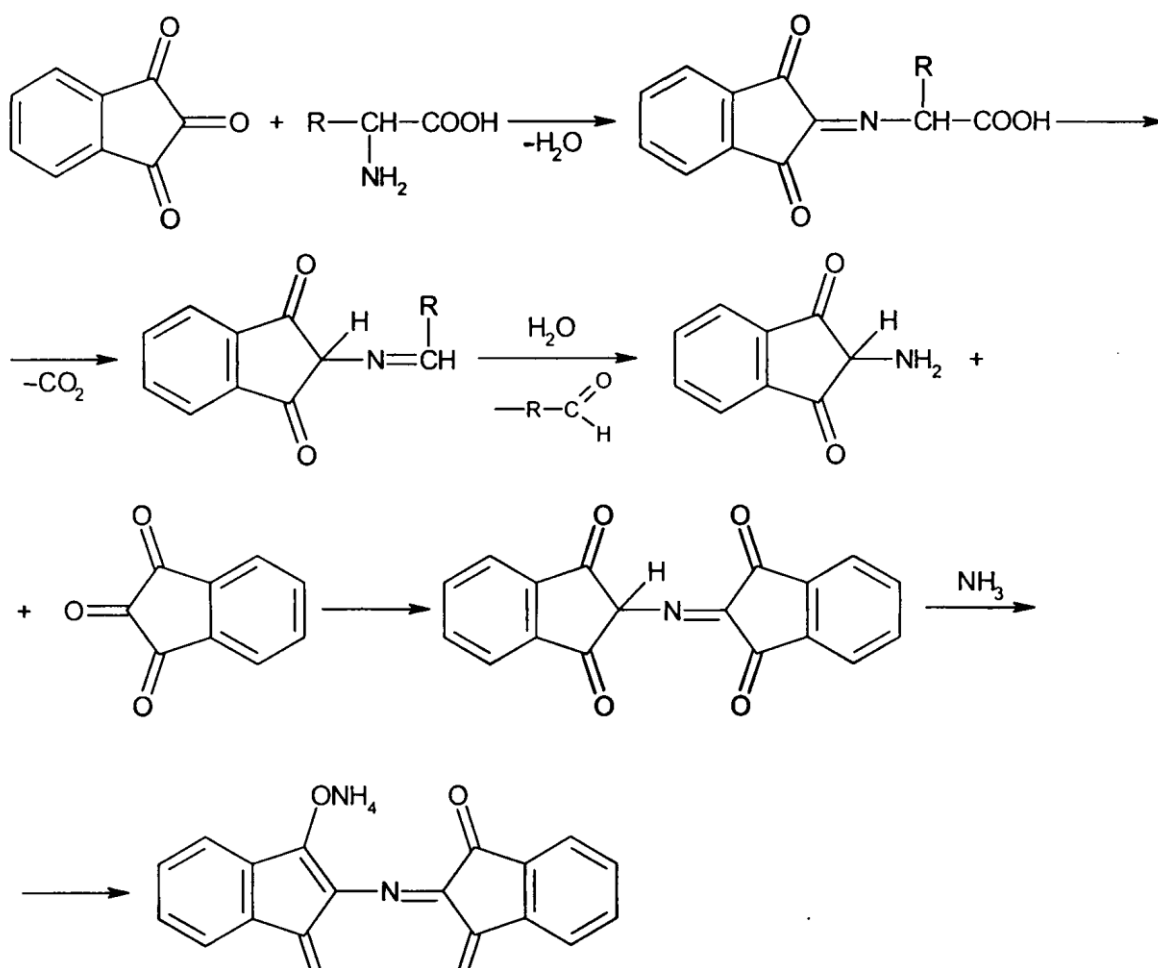


Цистеин получают, восстанавливая водородом цистин, который можно выделить из рогов (6-7%) или волос (13-14%):

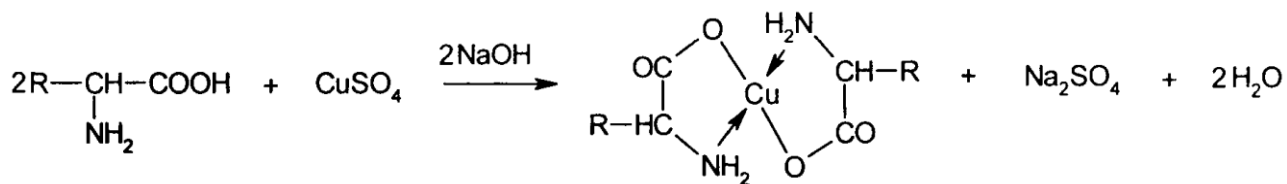
кислот легко растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов и кислот.

Метионин и кислоту глутаминовую идентифицируют с помощью ИК-спектров по совпадению полос поглощения в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров. УФ-спектр поглощения цистеина имеет максимум поглощения при 236 нм, а ацетилцистеина — при 233 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия). Удельные показатели поглощения соответственно равны 690 и 353.

Для испытания на подлинность аминокислот используют общую цветную реакцию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы дикетогидринденкетогидринамина, имеющая сине-фиолетовую окраску:



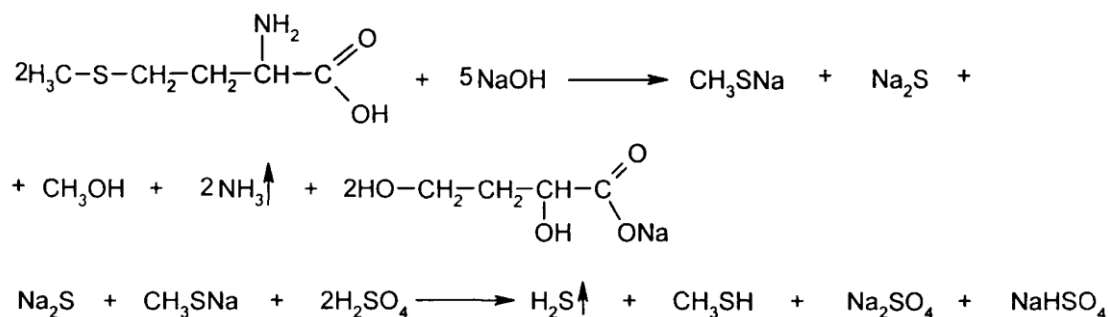
При взаимодействии с солями меди (II) аминокислоты образуют комплексные соединения, имеющие темно-синюю окраску:



Подлинность кислоты гамма-аминомасляной устанавливают по образованию ярко-малинового окрашивания при нагревании с аллоксаном в среде диметилформаида на кипящей водяной бане. Спектрофотометрическое количественное определение выполняют в смешанном растворителе вода-диметилформамид (9:1) с тем же реактивом, измеряя оптическую плотность окрашенного продукта при длине волны 526 нм. Аллоксантин применяют в качестве цветореагента для испытания подлинности и спектрофотометрического анализа кислоты глутаминовой и метионина. Образуется окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 480 нм.

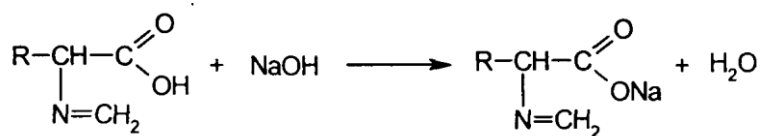
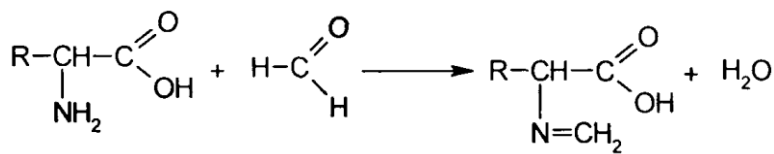
Кислоту аминокaproную открывают нагреванием на водяной бане её смеси с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-ного раствора фенола; появляется синее окрашивание, которого не образуют кислота гамма-аминомасляная, кислота глутаминовая, метионин, цистеин. Подлинность кислоты аминокaproной подтверждают также осаждением в виде N-бензолсульфон-ε-аминокaproной кислоты, температура плавления которой должна быть 120-123°C.

Для испытания подлинности кислоты глутаминовой рекомендуют цветную реакцию с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. Кислота глутаминовая при нагревании с этими веществами образует плав красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Реакция основана на дегидратации кислоты глутаминовой до пирролидон-



Тиогруппы в молекуле цистеина и ацетилцистеина подтверждают цветной реакцией с хлоридом железа (III) по появлению синего быстро исчезающего окрашивания или используют в качестве реактива нитрит натрия в присутствии уксусной кислоты (красное окрашивание). При действии на растворы цистеина и ацетилцистеина селенистой кислотой выпадает красный осадок. Цистеин при действии м-динитробензолом в присутствии гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание. Метионин с 10%-ным раствором ацетата натрия и 2,5%-ным раствором ацетата меди образует сиреневато-синий осадок. Цистеин в этих условиях дает черный осадок, а кислоты гамма-аминомасляная, аминокaproновая и глутаминовая не осаждаются. Цистеин и пеницилламин восстанавливают фосфорновольфрамовую кислоту, появляется синее окрашивание.

Если водный раствор аминокислоты нейтрализовать 0,1 М раствором гидроксида натрия по фенолфталеину до розового окрашивания, а затем добавить нейтрализованный (по этому же индикатору) раствор формальдегида, то полученная смесь обесцветится. Такое испытание рекомендовано ФС для подтверждения подлинности некоторых аминокислот. Оно основано на связывании аминогруппы формальдегидом до образования N-метиленового производного (азометина) и демаскировании кислотных свойств аминокислоты:

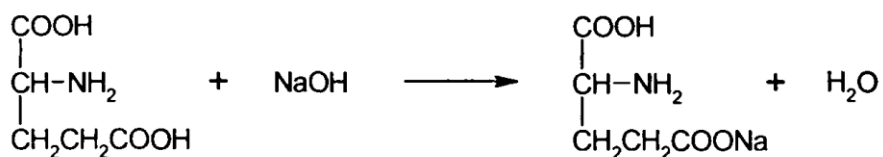


Эту реакцию (метод Серенсена) используют также для количественного определения аминокислот (формальное титрование).

Для количественного определения аминокислот и их синтетических аналогов могут быть использованы различные методы. Одним из них является метод, основанный на определении азота в органических соединениях (метод Кьельдаля).

Количественное определение кислоты гамма-аминомасляной и кислоты аминокaproновой выполняют по ФС методом неводного титрования. Титруют раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Кислоту глутаминовую количественно определяют алкалиметрическим методом. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0-7,6). Титрант нейтрализует карбоксильную группу в γ -положении:



Аминокислоты можно количественно определять методом кислотно-основного титрования в смешанных растворителях. Так, кислоту аминокaproновую титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-ацетоновой среде (5:25) с индикатором тимолфталейном. Метионин определяют в водно-спиртовой среде (10:20) с теми же индикатором и титрантом.

Цветные реакции аминокислот используют для фотоколориметрического определения.

Аминокислоты хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном, защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения. Пеницилламин постепенно разлагается даже в темноте во влажной атмосфере, особенно при повышенной температуре. Цистеин легко окисляется на воздухе, образуя цистин. Кислота аминакапроновая и ацетилцистеин относятся к списку Б.

Кислоту глутаминовую применяют для лечения шизофрении, эпилепсии и других психических и нервных заболеваний. Ее вводят внутрь или внутривенно до 1 г в сутки. Кислота гамма-аминомасляная оказывает нейротропное действие. Показаниями для ее применения являются ослабление памяти, атеросклероз мозговых сосудов, нарушение мозгового кровообращения и т.д. Принимают внутрь по 0,25-0,5 г.

Кислота аминакапроновая проявляет гемостатическое (кровоостанавливающее) действие. В организме окисляется до ГАМК. Назначают в виде гранул до 10-15 г в сутки или 5%-ного раствора для инъекций. Цистеин эффективен при начальных формах катаракты в виде 5%-ного водного раствора (для электрофореза). Ацетилцистеин оказывает муколитическое действие (разжижает мокроту и облегчает ее отделение). Применяют в виде 20%-ных растворов для ингаляций. Метионин используют для лечения и профилактики токсических поражений печени. Назначают до 1,5 г в сутки.

Пеницилламин является антидотом, он отличается высокой комплексообразующей активностью в отношении ионов железа, ртути, свинца, меди и кальция. Комплексы выводятся из организма почками. Назначают внутрь в капсулах и таблетках по 0,15 и 0,25 г при острых и хронических отравлениях.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?
2. Какова номенклатура и классификация таблеток?
3. Какие физико-химические свойства характерны порошкообразным лекарственным веществам и как они влияют на качество таблеток?
4. Какие технологические свойства характерны для порошкообразных лекарственных веществ и каково их влияние на качество таблеток?
5. Теоретические основы таблетирования: механическая, капиллярно-коллоидная, электрическая.
6. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика и классификация.
7. Какие необходимые технологические свойства придают вспомогательные вещества таблетлируемой массе?
8. В каких случаях в производстве таблеток применяются наполнители? Какова их номенклатура?

Повышенный уровень

1. Каково назначение связывающих веществ? В каких случаях применяются сухие связывающие вещества?
2. Для чего вводят разрыхляющие вещества в состав таблеток? Какова их классификация по механизму действия и номенклатура?
3. Каково назначение антифрикционных веществ? На какие группы они делятся? Каков механизм их действия? Какое требование к их дисперсности предъявляется? Почему? На какой стадии они вводятся?
4. Каково назначение красителей в производстве таблеток? На какие группы они делятся? Какова их номенклатура?
5. Что такое гранулирование? Какие методы гранулирования ис-

пользуются в фармацевтической промышленности?

6. С какой целью проводят гранулирование таблетлируемой массы?

7. Как осуществляется процесс сухого гранулирования, в чем его преимущества и недостатки? В каких случаях оно применяется?

8. Какие вспомогательные вещества используются при влажном гранулировании и каково их назначение?

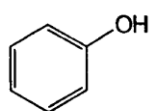
Практическое занятие №9 Фенолы и их производные

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества фенолов и их производных

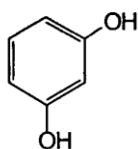
Теоретическая часть:

Общая характеристика

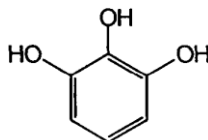
Фенолы представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с ароматическим ядром. По числу гидроксильных групп различают одноатомные, двухатомные и трехатомные фенолы:



фенол



резорцин



пирогаллол

Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматическими свойствами бензольного ядра. Вследствие взаимодействия электронной пары атома кислорода гидроксильной группы с π -электронами ароматического ядра фенолы проявляют (в отличие от спиртов) кислотные свойства. Однако эти свойства очень слабо выражены.

При растворении в растворах гидроксидов щелочных металлов фенолы образуют феноляты (феноксиды):



Растворы феноксидов в воде очень сильно гидролизуются и нейтрализуются даже диоксидом углерода, поэтому с карбонатами щелочных металлов феноксиды не образуются. Этим фенолы отличаются от кислот.

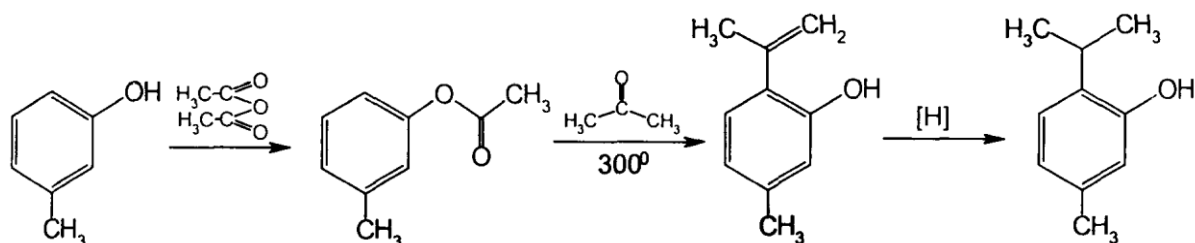
В медицинской практике применяют лекарственные вещества: фенол чистый, тимол, резорцин. Выпускают также фенол чистый жидкий.

Получение и свойства фенолов

Лекарственные вещества, производные фенолов можно получить из природных источников и синтетическим путем. Источник получения фенола — каменноугольная смола. Фракцию смолы, кипящую при 170— 200°C, обрабатывают едкими щелочами. Фенолы превращаются при этом в феноксиды, переходя в водный раствор. Его отделяют, кипятят с кислотой и выделившиеся фенолы подвергают перегонке для получения фракции, кипящей при 180-200°C. Чтобы очистить от примеси крезолов, после обработки хромовой смесью и кристаллизации выделяют фракцию с еще более узким температурным интервалом (178—182°C), содержащую фенол.

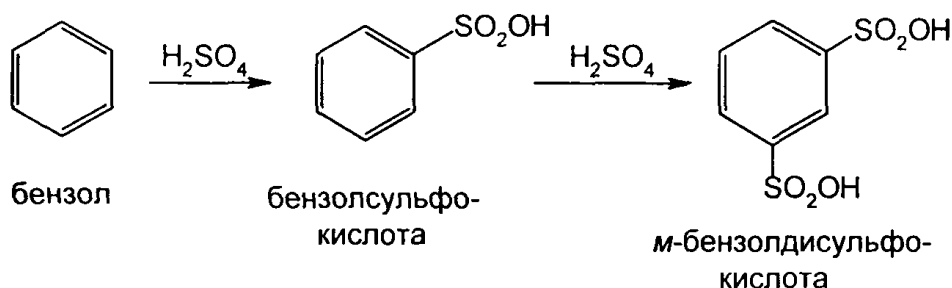
Фенолы содержатся также в смолах (резорцин, пирокатехин), в эфирных маслах некоторых растений. Из эфирного масла чабреца, содержащего 25-50% фенолов, получают тимол. Тимол в эфирном масле находится в виде сложных эфиров. Их предварительно омыляют при нагревании со щелочью. Образовавшийся феноксид отделяют и подкисляют хлороводородной кислотой. Выделившийся тимол обезвоживают, подвергают фракционной кристаллизации, освобождая от примесей других фенолов, а затем очищают перекристаллизацией из этанола. Тимол

может быть также получен из м-крезола, который ацилируют, конденсируют с ацетоном и гидрируют:

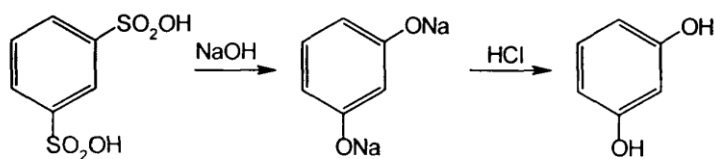


Исходный продукт синтеза фенолов — бензол. Пути превращения бензола в фенол и резорцин могут быть различными.

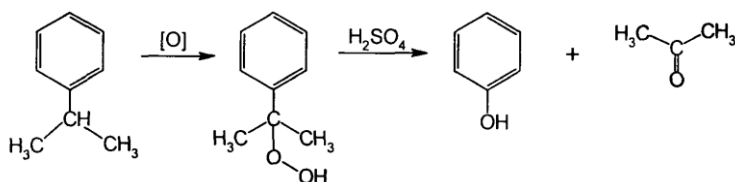
Сульфированием бензола, например, получают бензолсульфокислоту и м-бензолдисульфокислоту:



При сплавлении бензолсульфокислоты со щелочью и последующем действии кислотой получают фенол, а если м-бензолдисульфокислоту сплавляют с гидроксидом натрия при 270°C и нейтрализуют хлороводородной кислотой, то резорцин:



Современный промышленный крупномасштабный метод синтеза одновременно фенола и ацетона основан на жидкофазном окислении изопропилбензола до гидропероксида изопропилбензола. Последний затем расщепляют действием серной кислоты:



Полученный резорцин или фенол извлекают органическими растворителями и очищают перегонкой в вакууме.

По физическим свойствам фенолы и их производные — бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенолы имеют характерный запах, который в большей степени проявляется у одноатомных фенолов (фенол, тимол) и в меньшей у двухатомных (резорцин). Лекарственные вещества отличаются друг от друга по температуре плавления. Одним из свойств тимола является его способность в холодной воде погружаться, а при повышении температуры до 45°C плавиться и подниматься на поверхность. Тимол при растирании с камфорой, ментолом, хлоралгидратом образует жидкости (эвтектические смеси), летуч с водяным паром.

Фенол растворим, резорцин очень легко растворим в воде, а тимол очень мало растворим в воде. В этаноле фенол, тимол, резорцин легко растворимы или очень легко растворимы. В эфире, жирных маслах, растворах едких щелочей легко растворимы фенол, тимол и резорцин. Резорцин очень мало растворим в хлороформе, тимол и фенол легко в нём растворимы.

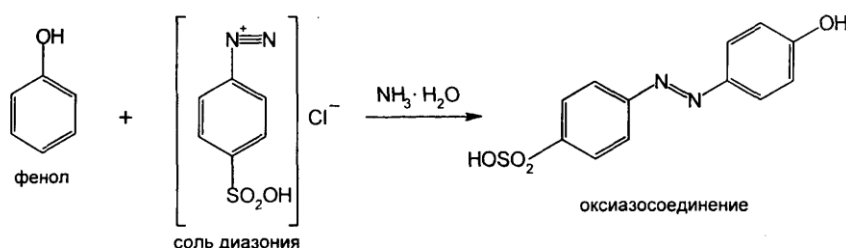
Испытания на подлинность и чистоту

Подлинность фенолов устанавливают с помощью основанных на окислительно-восстановительных и кислотно-основных свойствах цветных и осадочных реакций, а также спектрофотометрическим методом. ФС рекомендует для установления подлинности резорцина использовать УФ-

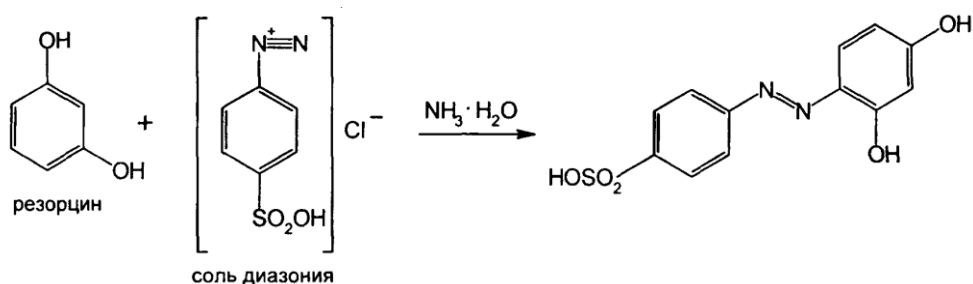
спектр его 0,003%-ного раствора в смеси этанол-вода (1:2) в области 250-350 нм. Он должен иметь один максимум поглощения при 275 нм; допускается наличие плеча от 278 до 280 нм.

Цветная реакция с хлоридом железа (III). Большинство фенолов образуют с хлоридом железа (III) окрашенные соединения. Окраска зависит от числа и расположения в молекуле фенольных гидроксиллов и других функциональных групп. Одноатомные фенолы окрашиваются в синий или фиолетовый цвет. Эта реакция используется для испытания подлинности фенолов и обнаружения их примеси в других лекарственных веществах. Двухатомные фенолы, в том числе резорцин, образуют синего цвета соединения. При добавлении 0,1 мл раствора аммиака окраска переходит в буровато-жёлтую. Тимол в спиртовой фазе образует с раствором хлорида железа (III) соединение светло-зеленого цвета.

Реакция образования оксиазосоединений. Это очень чувствительная цветная реакция, основанная на образовании окрашенных оксиазосоединений при сочетании фенолов с солями диазония в щелочной среде (рН 9,0—10,0):

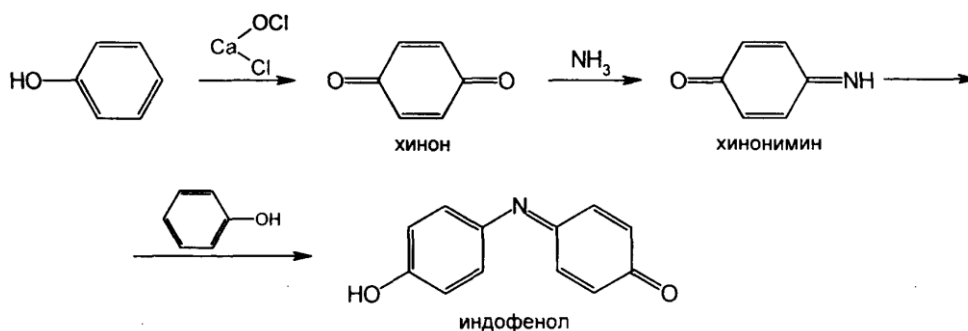


Азосочетание может идти также в о-положении по отношению к фенольному гидроксилу. Фенол образует оксиазосоединение ярко-оранжевого цвета, а резорцин в тех же условиях — краситель резорциновый жёлтый:



Реакция Либермана. Реакция основана на взаимодействии фенолов с алифатическими или ароматическими нитрозосоединениями. Выполняют реакцию сплавлением кристаллов фенола и нитрозосоединения. Затем добавляют концентрированную серную кислоту. Появляется вишнево-красное окрашивание, которое после добавления избытка гидроксида натрия переходит в темно-синее. Тимол и резорцин в тех же условиях после добавления щелочи приобретают фиолетовое окрашивание. Положительные результаты в этой реакции дают фенолы, не имеющие заместителей в *орто*- и пара-положениях. Серная кислота гидролизует нитросоединение до азотистой кислоты, которая нитрозирует фенол в пара-положении. Образовавшийся нитрозофенол конденсируется с избытком фенола. В результате получается окрашенный индофенол.

Реакции окисления. При окислении фенолов получают смесь окрашенных веществ. Так, при действии гипохлоритами или бромной водой в присутствии аммиака образуются хиноны, хинонимины, индофенолы. Например, при окислении фенола:



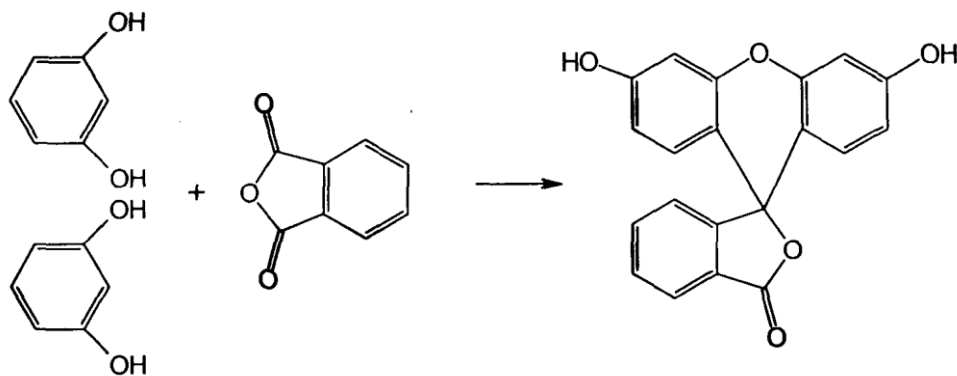
Эта реакция называется *индофенольной*. В результате её выполнения фенолы, как правило приобретают интенсивно-синее или сине-зеленое

окрашивание. Тимол окрашивается в слабо-розовый, резорцин — в буровато-желтый цвет. После добавления кислот окраска переходит в красную (фенол, резорцин).

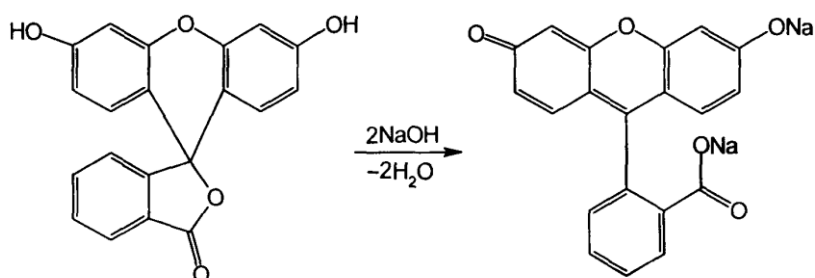
Процесс окисления происходит при взаимодействии фенолов в слабощелочной среде с фосфорномолибденовой кислотой. Последняя при этом восстанавливается и образует в присутствии фенола соединение зеленого цвета, а тимола и резорцина — синего цвета.

При нагревании кристаллов резорцина и винной кислоты с несколькими каплями концентрированной серной кислоты появляется карминово-красное окрашивание. К числу реакций окисления следует отнести также цветную реакцию тимола с концентрированной серной кислотой (в присутствии ледяной уксусной и азотной кислот). В результате реакции образуется смесь, содержащая 4-нитротимол, п-тимохинон, индофенол-N-оксид, которые обуславливают темно-красную окраску в проходящем свете и сине-зелёное окрашивание в отражённом свете.

Реакции конденсации. Фенолы образуют продукты конденсации со спиртами, альдегидами, органическими кислотами, ангидридами кислот и т.д. К этой группе относится реакция образования *флуоресцеина*, которую используют для испытания подлинности резорцина. При сплавлении резорцина с фталевым ангидридом (или с гидрофталатом калия) образуется плава желто-красного цвета:



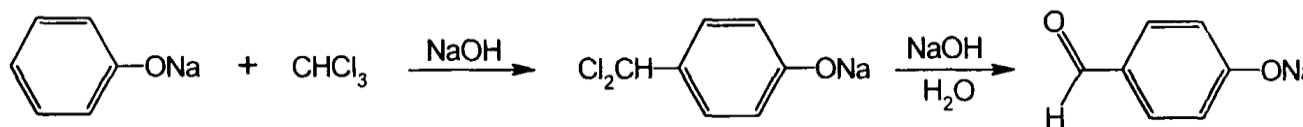
При растворении плава в растворе гидроксида натрия появляется интенсивная зеленая флуоресценция (ввиду образования в молекуле хиноидного цикла):



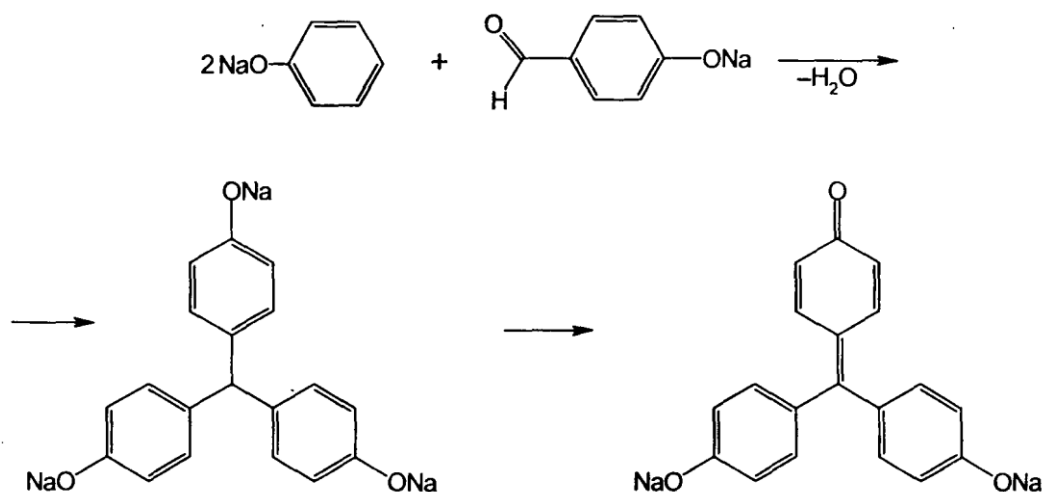
При взаимодействии фталевого ангидрида с фенолом образуется фенолфталеин, имеющий в щелочной среде пурпурное окрашивание, а тимол образует тимолфталеин, приобретающий в тех же условиях синее окрашивание.

Реакция конденсации лежит в основе взаимодействия фенолов с ксантгидролом при нагревании в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты и этанола. Фенол дает продукт малиново-красного цвета, тимол — красного, резорцин — сине-фиолетового.

К реакциям конденсации можно отнести получение *ауриновых красителей* при нагревании фенолов с хлороформом в присутствии гидроксида натрия. Вначале фенолят с хлороформом образует дихлорметилфенолят, который гидролизуется в альдегид:



Полученный альдегид конденсируется с избытком фенолята, а затем превращается в имеющий хиноидную структуру ауриновый краситель:

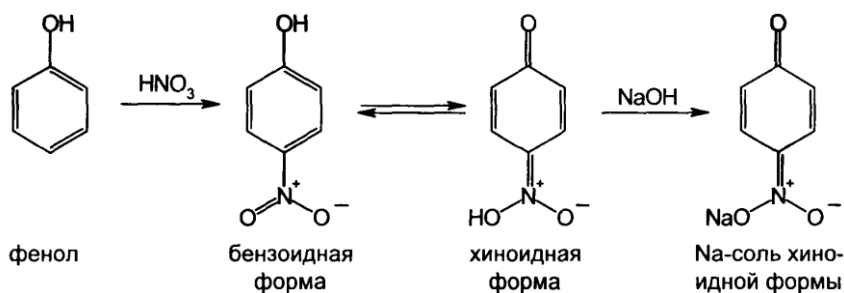


Фенол образует ауриновый краситель желтого цвета, тимол — желтого, переходящего в фиолетовый, резорцин — красно-фиолетовый. ФС рекомендует выполнять это испытание, доказывая наличие в молекуле тимола фенольного гидроксила и ароматического цикла (желтовато-розовое окрашивание после нагревания на водяной бане и красно-фиолетовое окрашивание после добавления к подогретому раствору хлороформа). По аналогичной схеме протекает реакция взаимодействия фенола с формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты (реактив Марки). Образуется темно-вишневое окрашивание.

Реакции нитрозирования и нитрования. С азотистой кислотой фенол образует нитрозосоединения, имеющие коричневатозеленое (после подщелачивания — сине-зеленое), тимол — темно-зеленое, резорцин — сине-фиолетовое окрашивание. Тимол и резорцин дают цветную реакцию с α -нитрозо-Р-нафтолом в присутствии концентрированной азотной кислоты и нитрита натрия (красно-бурое окрашивание).

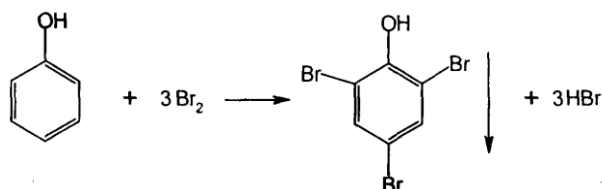
При действии на фенол разведенной азотной кислотой образуется п-нитропроизводное фенола, которое может существовать в двух таутомерных формах: бензоидной (бесцветной) и хиноидной (желтого цвета). Интенсивность окраски зависит от pH среды. Добавление гидроксида

натрия усиливает окраску до ярко-желтой ввиду образования хорошо диссоциирующей соли:

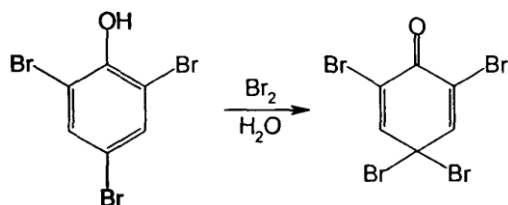


Реакции замещения. Наличие в молекуле фенольного гидроксила придает способность атомам водорода бензольного ядра очень легко замещаться в *para* и орто-положении. Для испытания подлинности фенолов могут быть использованы различные реакции замещения (сульфирование, нитрование), но наибольшее распространение получили реакции галогенирования (бромирование, иодирование).

При действии бромной водой из раствора фенола выделяется белый осадок трибромфенола. Эту реакцию ФС рекомендует для испытания подлинности фенола:



При избытке брома происходит образование 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенона:



Хранение и применение

Лекарственные препараты фенолов хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, при температуре не выше 25 °С (тимол). Предохраняют от

действия света, под влиянием которого в присутствии кислорода воздуха они постепенно окисляются, приобретая розовое окрашивание. НД допускает изменение цвета до розового.

Фенол, резорцин и тимол применяют в качестве антисептических средств. Фенол — едкое вещество, вызывает ожоги кожи и слизистых оболочек. Раствор фенола (3-5%-ный) применяют главным образом для дезинфекции (инструментов, белья и т.д.). Для лечения кожных заболеваний назначают редко вследствие токсичности. Резорцин *менее* токсичен, поэтому его назначают при кожных заболеваниях в виде 2-5%-ных водных, спиртовых растворов и 5-20%-ных мазей. Еще меньшая токсичность тимола позволяет применять его внутрь в качестве антисептического средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и как противоглистное средство. Фенол и крезол используют в фармацевтической практике в качестве консервантов некоторых жидких лекарственных форм.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Какие способы влажного гранулирования вы знаете? Каковы их преимущества и недостатки? Какие аппараты при этом применяются? В чем заключается принцип их работы?
2. Как влажное гранулирование влияет на технологические характеристики и биологическую доступность таблеток?
3. Что представляет собой перфоратор? Каков принцип его работы?
4. Сушка гранулированной массы. Принцип работы аппарата СП-30?
5. Дайте характеристику гранулирования во взвешенном слое? Каковы его основные преимущества? Принцип работы аппарата СГ- 30?
6. В чем сущность гранулирования распылительным высушиванием?
7. Сухое гранулирование, в каких случаях применяется? При-

меняемая аппаратура.

8. Какова цель проводится сферонизация гранул? Как она осуществляется? Аппаратура.

Повышенный уровень

1. Укажите номенклатуру лекарственных препаратов, таблетированных без предварительного гранулирования.

2. По каким показателям оценивают качество таблеток? Как оценивается внешний вид таблеток? Каково должно быть соотношение между высотой и диаметром таблетки?

3. Что такое средняя масса таблеток? Какие отклонения допускаются в массе отдельных таблеток? По какому показателю также определяется точность дозирования?

4. Каковы требования, предъявляемые к распадаемости таблеток согласно ГФ XIII издания? Как она определяется, в каких приборах?

5. Что понимают под механической прочностью таблеток? Как ее оценивают и в каких приборах?

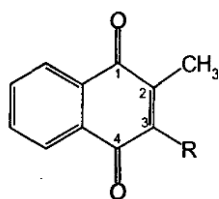
6. Что такое "тест на растворение"?

Практическое занятие №10 Природные витамины группы К и их синтетические аналоги.

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества природных витаминов группы К и их синтетических аналогов.

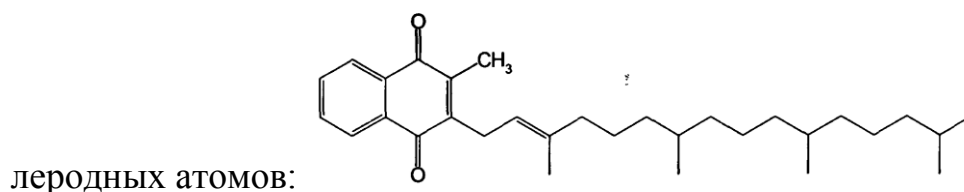
Теоретическая часть:

Установлено, что К-витаминной активностью обладает несколько веществ, стимулирующих свёртывание крови. Они являются производными 2-метил-1,4-диоксонафталина и имеют общую формулу:



В зависимости от химической структуры природные витамины группы К условно делят на филлохиноны именахиноны.

Филлохинон (витамин К₁) по химической структуре представляет собой 2-метил-3-фитил-1,4-диоксо-нафталин. В положении 3 (радикал R) он содержит одну частично насыщенную изопреноидную цепь из 20 уг-

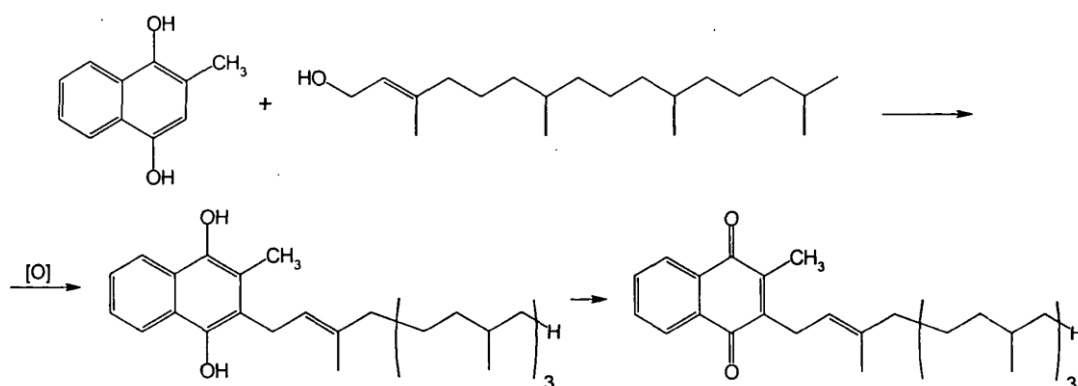


Заместители у двойной связи занимают транс-положение.

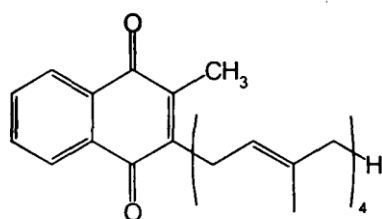
Филлохинон широко распространен в природе главным образом в зеленых частях растений (листьях люцерны, шпината, в цветной капусте, хвое, зеленых томатах, конопле и т.д.). Некоторые из них являются источниками получения филлохинона.

Синтетический витамин К₁ представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 3:7. Биологической активностью обладает только *транс*-изомер. Синтез основан на алкилировании 2-метил-1,4-

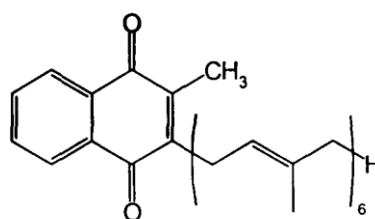
дигидроксиафталина (или его моноацетата) фитолом в присутствии катализатора (алюмосиликатов) с последующим окислением до 2-метил-3-фитил-1,4-диоксонафталина:



Менахиноны (витамины K_2) тоже имеют в основе структуры молекулы 2-метил-1,4-диоксонафталин, но отличаются от филлохинона строением боковой цепи (радикала R). Эта цепь состоит из различного числа частично насыщенных изопреноидных звеньев (для отличия друг от друга витаминов K_2 в скобках указывают число углеродных атомов в боковой цепи):



менахинон-4 или витамин K_2 (20)
(2-метил-3-дигеранил-1,4-
-диоксонафталин)



менахинон-6 или витамин K_2 (30)
(2-метил-3-дифарнезил-1,4-
-диоксонафталин)

Менахинон-7 и менахинон-9 имеют соответственно семь и девять звеньев в боковой цепи.

Менахиноны являются продуктами жизнедеятельности бактерий, в том числе содержащихся в кишечнике животных, их продуцируют также различные микроорганизмы. Наличие в молекулах природных витаминов К ненасыщенных связей обуславливает их желтую окраску. Они различаются температурой плавления: так, у филлохинона она -20°C , а у менахинона-7 от $+53,5$ до $+54^{\circ}\text{C}$.

Непредельные связи в молекулах филлохинонов и менахинонов обуславливают не только окраску, но и способность вступать в реакции окисления — восстановления. Этим объясняется характерная красная, переходящая в зеленую, флуоресценция природных витаминов К при освещении УФ-светом. При действии спиртовым раствором гидроксида калия флуоресценция становится оранжевой.

Филлохинон (витамин К₁) в виде индивидуального вещества под названием фитоменадион применяют в медицинской практике.

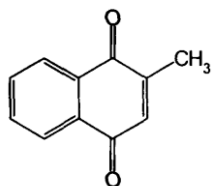
Фитоменадион — окрашенная вязкая жидкость практически нерастворимая в воде, мало — в этаноле, легко — в гексане, хлороформе, эфире, растительных маслах. Неустойчив к действию окислителей, кислот и щелочей.

Хранят фитоменадион в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре, в плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света, т.к. под влиянием УФ-лучей и кислорода он разлагается.

Фитоменадион обладает коагуляционной и антигеморрагической активностью. Назначают его для профилактики и лечения кровотечений, вызванных различными факторами. Выпускают в виде масляных 10% растворов в капсулах по 0,1 г.

Синтетические аналоги витаминов К

Структурной основой веществ с К-витаминной активностью является 2-метил-1,4-диоксонафталин:

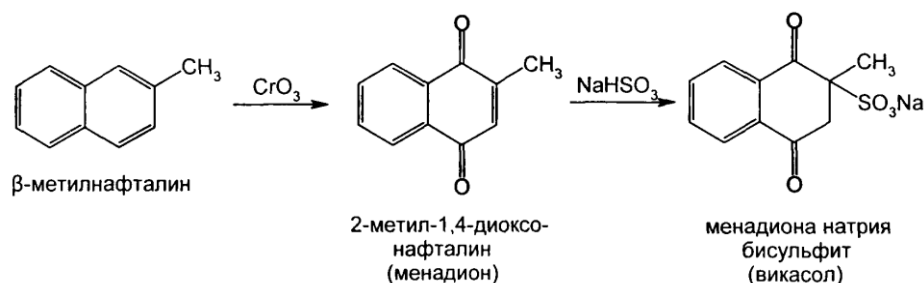


Было установлено, что это соединение, названное витамином К₃ или менадином, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой

цепи в положении 3. Оно в три раза более активно, чем филлохинон, но в больших дозах имеет довольно значительную токсичность.

Простота химической структуры менадиона, его высокая биологическая активность привлекли внимание исследователей. Ими были предприняты попытки создания аналогов менадиона, которые, сохранив его высокую К-витаминную активность, отличались бы минимальной токсичностью и хорошей растворимостью в воде. Такой водорастворимый аналог был в 1947 г. синтезирован одновременно А. А. Шмуком и А. В. Палладиным с сотрудниками в различных лабораториях. Он был назван викасолом (сокращенное от *Vitaminum K solubile*), а по современной номенклатуре менадиона натрия бисульфит.

Синтез его осуществляют из β -метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности. Метилнафталин окисляют оксидом хрома (VI) до 2-метил-1,4-диоксонафталина (менадиона). Менадион переводят в растворимое состояние введением гидрофильной сульфогруппы. Схема синтеза:



По физическим свойствам менадиона натрия бисульфит подобен другим соединениям с гидрофильными группами. В водных растворах он образует равновесные системы, состоящие из 2-метил-1,4-диоксонафталина и гидросульфита натрия. Поэтому менадиона натрия бисульфит легко растворим в воде, но мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.

Менадиона натрия бисульфит хранят по списку Б, в сухом месте при комнатной температуре, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Применяют как лекарственное вещество группы витамина К в качестве специфического лечебного средства при капиллярных и других кровотечениях, а также в предоперационный период, перед родами. Принимают внутрь по 0,015-0,03 г или вводят внутримышечно по 1 мл 1%-ного раствора

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. С какими целями наносят покрытия на таблетки?
2. Какие существуют типы покрытий?
3. Как наносятся покрытия? Из каких операций состоит покрытие таблеток методом дражирования? В каких аппаратах он осуществляется? Каковы недостатки этого метода?
4. Как осуществляется покрытие таблеток суспензионным методом? В чем преимущества этого метода? Какие вспомогательные вещества используются при суспензионном методе?
5. Какие виды пленочных покрытий вы знаете? С какой целью они наносятся? Какие вещества применяются в качестве пленкообразователей? Как они классифицируются? Какие растворители при этом применяются?
6. Каковы основные способы нанесения пленочных покрытий на таблетки? Какие аппараты применяются для нанесения пленочных покрытий на таблетки? Каковы их устройство и принцип работы?
7. Как наносятся прессованные покрытия на таблетки? Что представляют собой машины двойного прессования? В чем заключаются особенности, недостатки и преимущества прессованных покрытий?
8. По каким показателям оценивают качество таблеток? Какие требования предъявляются к внешнему виду таблеток и к соотношению высоты и

диаметра таблетки?

9. Как определяется механическая прочность таблеток? Каково ее значение? Какие приборы при этом применяются? Каков принцип их работы?

10. В каких аспектах определяется точность дозирования таблеток?

Повышенный уровень

1. Как определяется распадаемость таблеток? Каково ее значение? Какие приборы при этом применяются? Каков принцип их работы?

2. Что такое "тест на растворимость"? Каково его значение? Какие приборы при этом применяются? Каков принцип их работы?

3. Каковы пути совершенствования и перспективы развития таблеток, как лекарственной формы? В чем заключаются особенности многослойных, каркасных, "шипучих", ректальных, вагинальных и других таблеток?

4. Как обеспечивается стабильность препаратов в таблетках? Как обеспечивается пролонгирование действия лекарств в таблетках?

5. Что такое тритурационные таблетки? Каковы причины их изготовления? В чем заключаются особенности их получения и оценки качества? Какова их номенклатура

6. Как и в каких случаях изготавливаются многослойные таблетки? Какие машины применяются для их получения? Каков принцип их работы?

7. Что такое каркасные таблетки? Какие вспомогательные вещества применяются в их производстве?

8. Как осуществляется фасовка и упаковка таблеток? Какие виды упаковки применяются для таблеток с гигроскопичными и негигроскопичными компонентами? Какие материалы применяются при изготовлении упаковки для таблеток?

9. Какие машины и автоматы применяются для фасовки и упаковки таблеток? В чем заключаются особенности их конструкции? Каков принцип

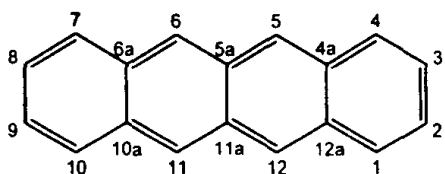
их работы?

Практическое занятие №11 Антибиотики тетрациклинового ряда и их полусинтетические аналоги

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества антибиотиков тетрациклинового ряда и их полусинтетических аналогов

Теоретическая часть:

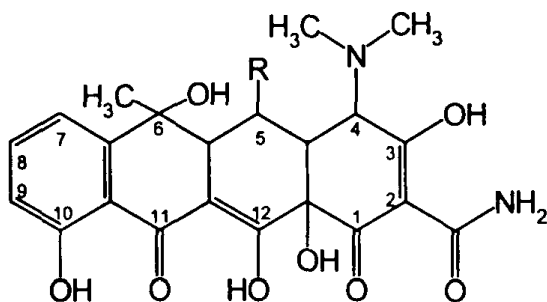
Природные тетрациклины. К этой группе относятся полиоксиполикарбонильные соединения, основой химической структуры которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена):



В медицине применяют тетрациклин и окситетрациклина дигидрат.

Тетрациклин был получен в 1953 году путём каталитического гидрирования хлортетрациклина, впервые выделенного из почв в 1948 г М. Дуггаром.

Окситетрациклин отличается от тетрациклина наличием гидроксила в положении 5, поэтому их общая формула имеет вид



Для получения природных антибиотиков тетрациклинового ряда используют микроорганизмы *Streptomyces aureofaciens* и *Streptomyces rimosus*.

По физическим свойствам природные тетрациклины — кристаллические вещества желтого или светло-желтого цвета, без запаха. Растворы в

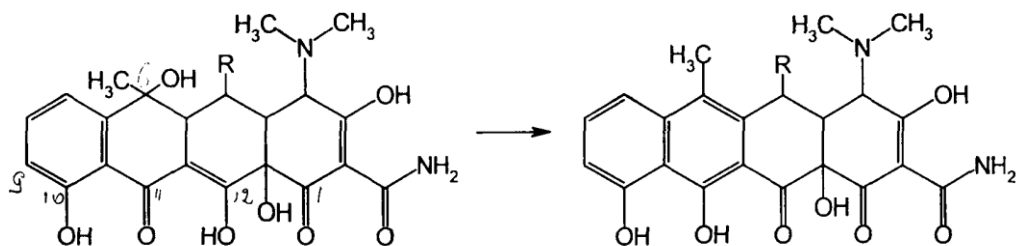
хлороводородной кислоте вращают плоскость поляризованного света влево, поэтому удельное вращение является одной из физических констант, подтверждающих подлинность

Тетрациклин и окситетрациклина дигидрат являются основаниями, поэтому тетрациклин очень мало растворим, а окситетрациклин практически нерастворим в воде; оба умеренно растворимы в этаноле. В воде и этаноле тетрациклин растворяется медленно. В хлороформе и эфире они практически нерастворимы или мало растворимы. Тетрациклин и окситетрациклина дигидрат легко растворимы в разведенных кислотах и щелочах, т.к. являются амфотерными соединениями. Обладают основными свойствами обусловленными наличием в молекуле диметиламиногруппы и поэтому вступают во взаимодействие с органическими и неорганическими кислотами (в частности, глюконовой, янтарной, яблочной, борной), образуя непрочные соли. Проявляют кислотные свойства за счет фенольных и енольных гидроксильных групп и дают соли с гидроксидами щелочных металлов. Образуют нерастворимые внутрикомплексные соединения (хелаты) с поливалентными катионами (кальция, магния, алюминия, железа, меди).

Указанные химические свойства лежат в основе испытаний доброкачественности тетрациклинов.

В качестве общих реактивов на тетрациклины используют соли меди (II), цинка, образующие окрашенные комплексы и разбавленную хлороводородную кислоту, в присутствии которой растворы тетрациклинов приобретают желтое окрашивание с зеленоватым (тетрациклин) оттенком или оранжево-красную окраску (окситетрациклин).

Подлинность тетрациклинов устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличать антибиотики друг от друга, является концентрированная серная кислота, под действием дегидратирующего воздействия которой образуются окрашенные ангидропроизводные:

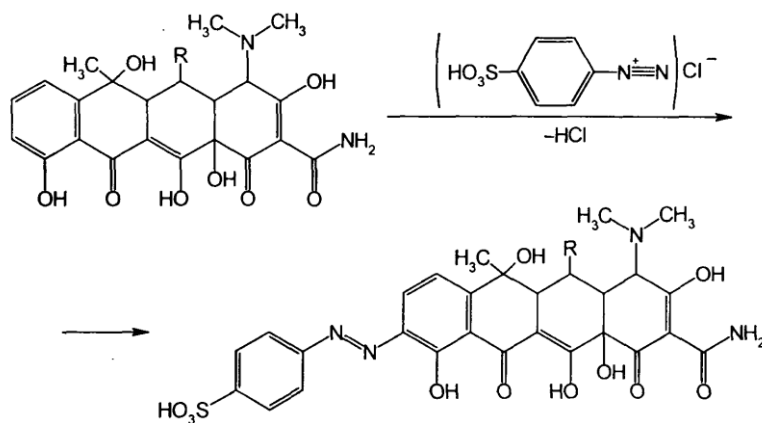


В среде концентрированной серной кислоты ангидропроизводные тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, а окситетрациклина — в пурпурно-красный. При последующем добавлении к окрашенному раствору тетрациклина хлорида железа (III) фиолетовая окраска переходит в коричневую или красно-коричневую.

Окситетрациклина дигидрат под действием хлорида железа (III) в спиртовой среде приобретает коричневую окраску. Образование окрашенных продуктов обусловлено наличием фенольных гидроксильных групп в молекулах.

Способность тетрациклинов окисляться с образованием окрашенных продуктов позволяет использовать для их идентификации такие окислители, как хлорамин Б, селенистая кислота, нингидрин в различных растворителях. Указанные реактивы позволяют идентифицировать тетрациклины и отличать их друг от друга.

Известны также цветные реакции на антибиотики этой группы с нитропруссидом натрия, *m*-диметиламинобензальдегидом, реактивом Несслера. Наличие в молекулах фенольных гидроксильных групп обуславливает образование имеющих красное окрашивание азокрасителей при взаимодействии с различными диазосоединениями, которые присоединяются в положении 9:



Для качественного анализа антибиотиков тетрациклинового ряда используют также их способность образовывать в определенных условиях флуоресцирующие продукты. Так, при действии раствором гидроксида натрия происходит изомеризация с образованием изотетрациклина, имеющего голубую флуоресценцию в УФ-свете после нагревания в кипящей водяной бане.

Тетрациклин и окситетрациклин имеют в молекулах по две системы сопряженных связей и поэтому характеризуются наличием двух полос электронного поглощения. Для аналитических целей представляет интерес длинноволновая полоса, обусловленная присутствием в молекулах карбонильных групп. Удельный показатель поглощения (ФС) раствора тетрациклина при длине волны 380 нм должен быть равен 380-419 (раствор сравнения — 0,1 М хлороводородная кислота). Подлинность окситетрациклина подтверждают по величине оптической плотности (0,54-0,58) 0,002%-ного раствора в хлороводородной кислоте при длине волны 353 нм.

Лекарственные препараты тетрациклинов хранят по списку Б, в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Упаковывают в стеклянные, хорошо укупоренные банки оранжевого стекла с навинчивающимися крышками, залитыми парафином (мастикой), или в другую подходящую тару.

При хранении тетрациклина и окситетрациклина наблюдается изменение окраски. На свету они темнеют. Это является следствием образования примеси 4-эпитетрациклина, ангидротетрациклина, 4-эпиангидротетрациклина и продуктов их дальнейшего превращения. Указанные вещества отличаются меньшей биологической активностью и более высокой токсичностью, чем исходные лекарственные вещества.

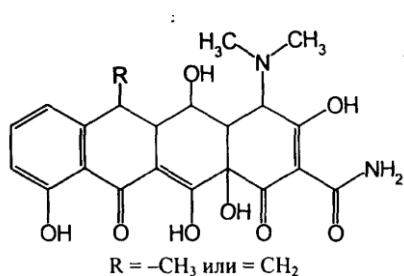
В растворах кислот и щелочей (с pH ниже 2), особенно при нагревании, тетрациклин и окситетрациклин легко разрушаются. Инактивация щелочных растворов обусловлена образованием изотетрациклиновых производных. Например, тетрациклин превращается в изотетрациклин:

Идентичные продукты образует окситетрациклин.

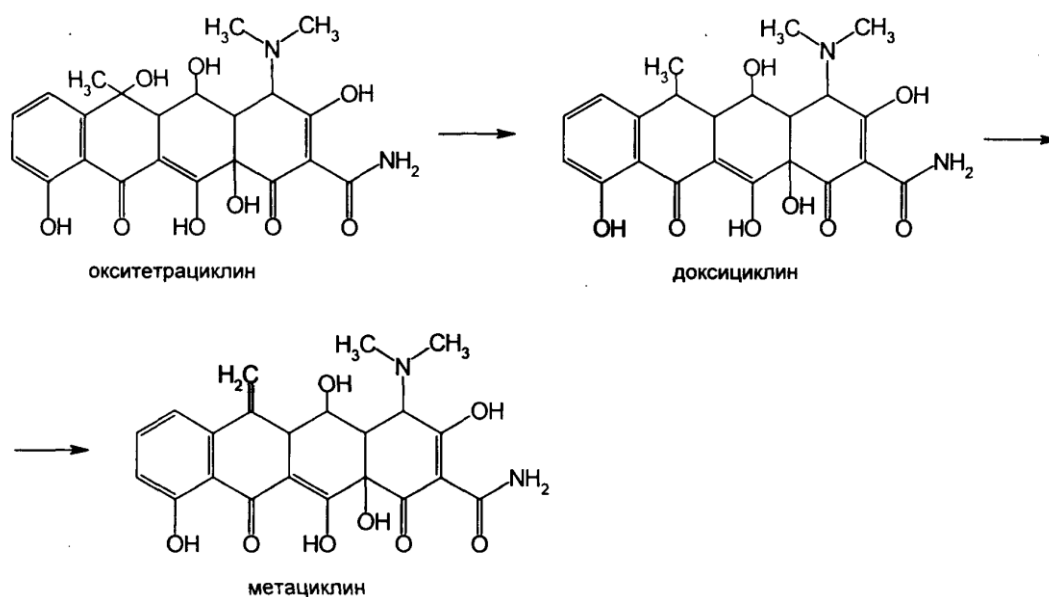
Тетрациклин и окситетрациклин — антибактериальные средства. Их механизм действия основан на подавлении биосинтеза белка микробной клетки. Применяют при пневмонии, бактериальной и амебной дизентерии, коклюше, гонорее, бруцеллезе, туляремии, сыпном и возвратном тифе и других инфекционных заболеваниях внутрь в виде таблеток, капсул, суспензий по 0,1-0,2-0,3 г 3-5 раз в день. Наружно назначают 1-3%-ные мази для лечения глазных заболеваний, ожогов, флегмон.

Полусинтетические тетрациклины. Одним из недостатков природных тетрациклинов является сравнительно высокая токсичность. В результате исследований, проведенных в нашей стране (во ВНИИА и ЛНИИА) и за рубежом, созданы полусинтетические аналоги природных тетрациклинов: доксициклин (вибрамицин), метациклин (рондомицин) и др.

Общая формула полусинтетических тетрациклинов:



Производные 6-дезокситетрациклина получают из окситетрациклина, изменяя структуру молекулы в положении 6. Дезоксилирование приводит к образованию доксициклина (6-деокси-5-окситетрациклина), а последующее превращение метильной группы в метиленовую дает возможность получить метациклин (6-деокси-6-деметил-6-метилен-5-окситетрациклин):



Способы испытаний на подлинность, чистоту и количественная оценка синтетических и природных тетрациклинов во многом сходны.

Выпускают гидрохлориды доксициклина и метациклина, которые, как и природные тетрациклины, представляют собой желтые порошки. Подлинность лекарственных веществ устанавливают по ИК-спектрам, сравнивая их со спектрами стандартных образцов. Методом УФ-спектрофотометрии подлинность подтверждают по удельному показателю поглощения, который у доксициклина гидрохлорида (280-310) устанавливают при длине волны 349 нм (растворитель — смесь 1 М раствора хлороводородной кислоты и метанола 1:99), а у метациклина гидрохлорида — при 345 нм. УФ-спектр раствора метациклина гидрохлорида в области 220-400 нм в том же растворителе имеет максимумы поглощения при 253 и 345

нм и минимумы при 223 и 299 нм. При длине волны 345 нм со стандартным раствором устанавливают относительную оптическую плотность метациклина, которая должна быть равна от 96 до 104%.

Доксициклин и метациклин дают цветные реакции с серной кислотой (желтое окрашивание) и хлоридом железа (III) — темное красно-коричневое окрашивание. Они дают также положительную реакцию на хлориды. Для установления подлинности и испытаний на наличие специфических примесей применяют метод ТСХ, аналогично испытаниям природных тетрациклинов.

Испытывают на наличие светопоглощающих примесей, измеряя оптическую плотность 1%-ных растворов полусинтетических тетрациклинов в смеси хлороводородной кислоты и метанола (1:99). Она должна быть не более 0,1. Методом ГЖХ в доксициклина гидрохлориде устанавливают наличие примеси этанола (4-6%), методом К. Фишера — воды (1,4-2,8%). В метациклина гидрохлориде меркуриметрическим методом количественно определяют содержание хлоридов (не менее 7,0% и не более 7,8%); в качестве индикатора используют раствор дифенилкарбазона.

Биологическую активность препаратов определяют методом диффузии в агар с тест культурой *Bacillus subtilis*.

Хранят лекарственные препараты полусинтетических тетрациклинов по списку Б, в сухом защищенном от света месте при комнатной температуре. Даже в темноте, особенно во влажной атмосфере и при повышении температуры, они постепенно разлагаются. Выпускают в капсулах — доксициклина гидрохлорид по 0,05, 0,1 и 0,2 г, метациклина гидрохлорид по 0,15 и 0,3 г. Показания для применения у полусинтетических тетрациклинов те же, что и у природных, но вследствие лучшей растворимости они быстрее всасываются, дольше сохраняются (до 24 ч) в крови, а также отличаются меньшей токсичностью.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Назовите основные группы стерильных и асептически приготовляемых лекарственных форм.
2. Дайте полную характеристику инъекционных лекарственных форм. Назовите виды инъекций.
3. Назовите преимущества и недостатки инъекционных лекарственных форм.
4. Какие требования предъявляются к инъекционным ампульным растворам.
5. Какие требования предъявляются к помещениям для производства стерильных лекарственных форм?
6. Какие требования предъявляются к персоналу, одежде и оборудованию?
7. Дайте определение ампул как вместилища для инъекционных лекарственных форм. Какие требования предъявляются к ампульному стеклу? Какие марки стекла вы знаете? Какие марки стекла применяются для изготовления ампул? Почему?
8. По каким показателям проводят оценку качества ампульного стекла? Как определяют термическую и химическую стойкость ампульного стекла?
9. Каким изменением подвергается внутренняя поверхность стеклянных ампул под воздействием нейтральных, кислых и щелочных растворов? Как изменяется рН растворов?
10. Дайте полную технологическую схему производства ампулированных растворов. Из каких стадий она состоит?

Повышенный уровень

1. Из каких операций состоит стадия "Подготовка стеклодрота и вы-

делка ампул"?

2. С какой целью и на какой машине проводят калибровку стеклодрота? Каковы ее устройство и принцип работы?

3. Какими способами осуществляется мойка стеклодрота? Как они проводятся? Какие из них производительней? Какие эффективней? Для нужна предохранительная упаковка стеклодрота?

4. На каких автоматах и как производится выделка ампул из стеклодрота? Дайте характеристику. Как получают безвакуумные ампулы?

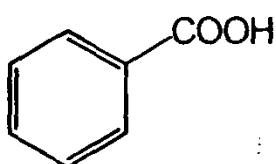
5. Из каких операций состоит стадия "Подготовка ампул к наполнению"?

Практическое занятие №12 Ароматические кислоты и их соли

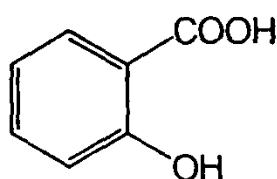
Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества ароматических кислот и их солей

Теоретическая часть:

Ароматические кислоты — производные ароматических углеводов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами. В качестве лекарственных веществ и исходных продуктов их синтеза наибольшее значение имеют кислота бензойная (I) и кислота салициловая (II) (фенолокислота):



I



II

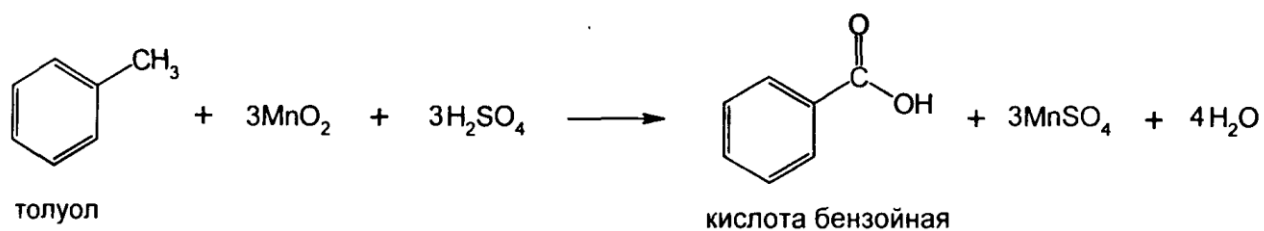
Константа диссоциации у кислоты бензойной имеет несколько меньшее значение ($K = 6,3 \cdot 10^{-5}$), чем у уксусной ($K = 1,8 \cdot 10^{-5}$). Аналогичными химическими свойствами обладает и кислота салициловая, однако присутствие фенольного гидроксила в ее молекуле повышает константу диссоциации до $1,06 \cdot 10^{-3}$ и расширяет число аналитических реакций, которые могут быть использованы для качественного и количественного анализа. Бензойная и салициловая кислоты при взаимодействии со щелочами образуют соли.

Натриевые соли бензойной и салициловой кислот в отличие от самих кислот легко растворимы в воде. В водных растворах они ведут себя как соли сильных оснований и слабых кислот, диссоциируя на ионы натрия и, соответственно, бензоат- или салицилатионы.

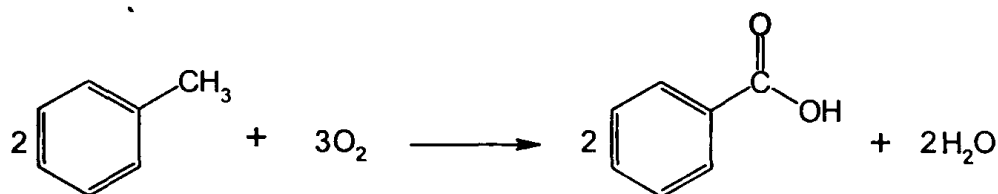
В медицинской практике применяют кислоту бензойную, кислоту салициловую, натрия бензоат и натрия салицилат.

Бензойная кислота и её эфиры содержатся в бензойной смоле, гвоздичном масле, перуанском бальзаме.

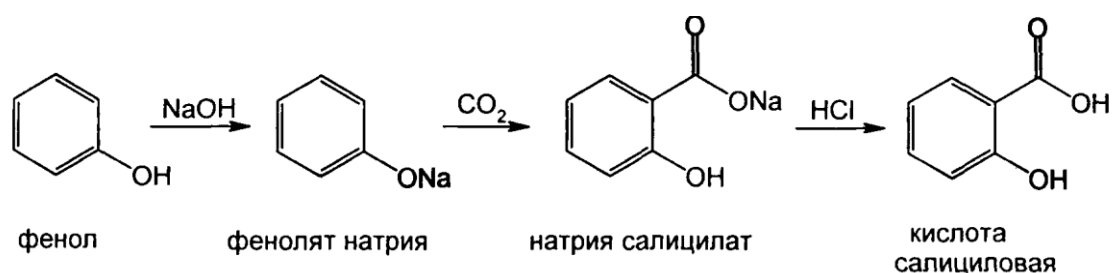
Кислоты бензойную и салициловую получают, используя общие методы синтеза ароматических кислот. Синтезируют кислоту бензойную, окисляя толуол различными окислителями — азотной или хромовой кислотами, дихроматом калия, диоксидом марганца:



Современный промышленный способ основан на жидкофазном окислении толуола кислородом воздуха при 130-160 °С и давлении 308-790 кПа по схеме:



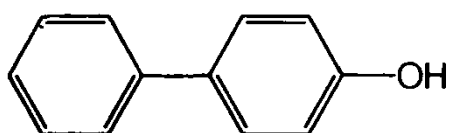
В химической промышленности кислоту салициловую получают карбоксилированием фенола по реакции Кольбе-Шмидта:



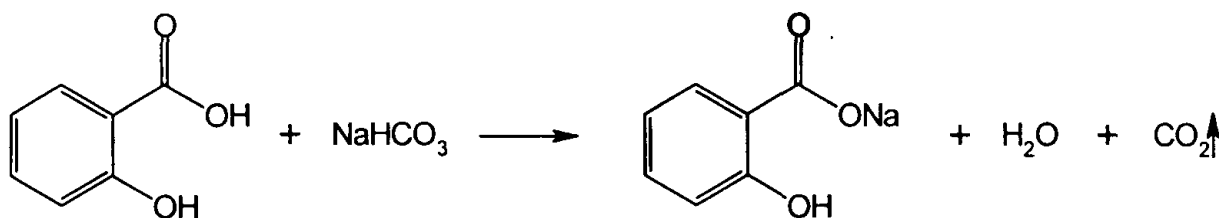
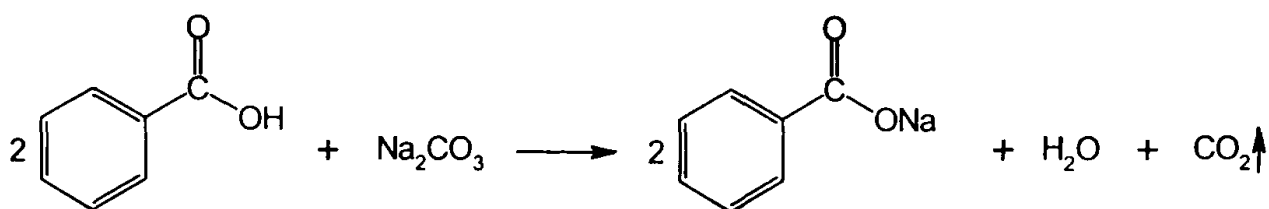
Выпаренную досуха смесь фенола и эквивалентного количества гидроксида натрия нагревают в автоклавах (130°С) с диоксидом углерода под давлением 450-500 кПа (4,5-5 атм). Продукт реакции растворяют в

воде, подкисляют хлороводородной кислотой и выделившуюся кислоту салициловую перекристаллизовывают.

Механизм реакции Кольбе-Шмидта заключается во внедрении (электрофильной атаке) диоксида углерода в бензольное ядро в *орто*- и пара-положения, активированные наличием фенолята. Важную роль в этом процессе играет природа щелочного катиона. При карбонизации фенолята калия происходит образование смеси салициловой и *p*-оксибензойной кислот. При использовании фенолята натрия получается в основном кислота салициловая. При синтезе кислоты салициловой могут образовываться также небольшие количества оксифенила:



Натрия бензоат и натрия салицилат получают выпаривая досуха раствор соответствующей кислоты (бензойной или салициловой), нейтрализованной эквивалентным количеством карбоната или гидрокарбоната натрия:



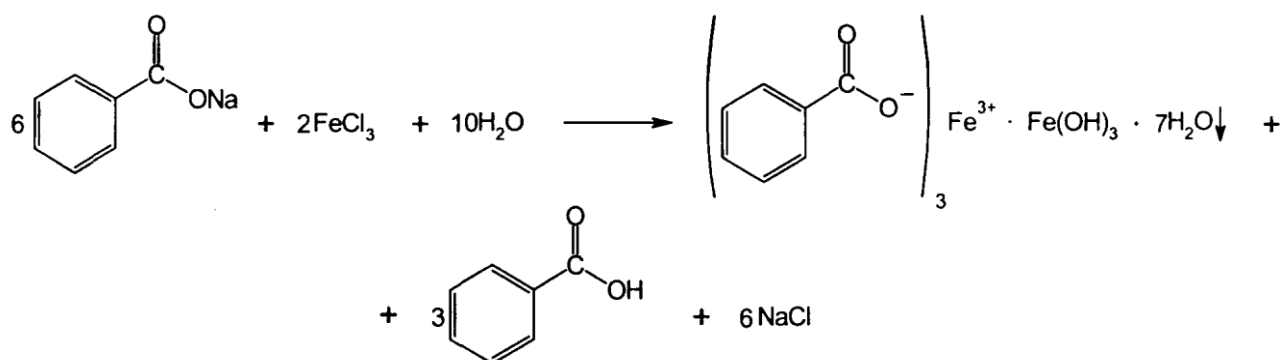
Полученную соль перекристаллизовывают из спирта. В физических свойствах и способах испытания ароматических кислот и их солей име-

ются как сходства, так и различия. Все они либо кристаллы, либо кристаллические порошки. Однако форма кристаллов у них различна (по форме кристаллов кислоты можно отличить от соответствующих натриевых солей). При 370 °С кислота бензойная разлагается до бензола и диоксида углерода. Кислоты бензойная и салициловая летучи с водяным паром и при осторожном нагревании возгоняются, отличить их можно по температуре плавления.

Кислоты мало растворимы в воде (растворимы в кипящей воде), легко растворимы в этаноле и эфире. Кислота салициловая в отличие от бензойной умеренно растворима в хлороформе. Натрия бензоат легко, а натрия салицилат очень легко растворим в воде. В этаноле натрия салицилат растворим, а натрия бензоат — умеренно растворим. Обе соли практически нерастворимы в эфире. Натрия салицилат легко, но медленно растворим в глицерине.

Подлинность натрия салицилата подтверждают с помощью ИК-спектра в области 4000-400 см⁻¹ (спрессованный в таблетках с бромидом калия), который должен полностью совпадать со спектром, прилагаемым к ФС. УФ-спектр водного раствора натрия бензоата в области 220-300 нм должен иметь максимум поглощения при 226 нм. Раствор (0,001%) кислоты салициловой в 0,5 М растворе серной кислоты имеет два максимума поглощения при 235 и 300 нм.

Кислота бензойная и натрия бензоат дают характерную реакцию с раствором хлорида железа (III). Кислоту бензойную предварительно растворяют в 0,1 М растворе гидроксида натрия (реакция раствора должна быть нейтральной). В результате реакции образуется нерастворимый в воде основной бензоат железа (III) розово-желтого цвета:



Идентифицировать кислоту бензойную можно путем превращения ее в кислоту салициловую. Для этого нагревают раствор кислоты бензойной с избытком карбоната натрия и фильтруют. К нейтральному фильтрату добавляют 0,3%-ный раствор пероксида водорода и 1%-ный раствор железистоаммониевых квасцов. После нагревания в течение 5 мин на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание.

Натрия салицилат определяют (по ФС) также методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый).

Хранят ароматические кислоты и их соли в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре, в хорошо укупореженной таре, учитывая возможность возгонки кислоты бензойной и кислоты салициловой. Применяют кислоты бензойную и салициловую наружно в качестве антисептических средств. Натрия бензоат назначают как отхаркивающее средство (в микстурах по 0,2-0,5 г или внутривенно в виде 15%-ного раствора). Кислоту салициловую назначают в качестве антисептического и кератолитического средства наружно, в виде спиртовых растворов, присыпок (2-5%-ных), мазей и паст (1-10%-ных). Натрия салицилат оказывает противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие при приеме внутрь в дозах по 0,5-1,0 г.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Как и на какой машине производят вскрытие капилляров?
2. Как и на какой машине производят набор ампул в кассеты?
3. Для чего производят отжиг ампул? Каков режим отжига ампул?
4. Как осуществляется наружная мойка ампул?
5. Какими способами и на каких аппаратах проводится внутренняя мойка ампул? Как осуществляется вакуумная мойка ампул? Каковы преимущества и недостатки этого способа?
6. Как осуществляется паро-конденсационная мойка ампул? Каковы преимущества и недостатки этого способа?
7. Как осуществляется шприцевая мойка ампул? Каковы преимущества и недостатки этого способа?
8. Какие преимущества дает использование ультразвука, вибраций, пульсаций, повышение температуры при внутренней мойке ампул?
9. Как и в каких аппаратах осуществляется сушка и стерилизация чистых ампул?

Повышенный уровень

1. Дайте общую технологическую схему ампульного производства. Из каких стадий она состоит?
2. Из каких операций состоит стадия приготовления инъекционных растворов? Как и в каких условиях осуществляется растворение лекарственных веществ? Какие требования предъявляются к исходным лекарственным веществам?
3. Какие растворители применяются в производстве инъекционных растворов? Каковы требования, предъявляемые к ним? Дайте характеристику применяемых растворителей.
4. Расскажите о получении воды для инъекций в заводских условиях. Какая аппаратура для этого применяется? Как проверяют апирогенность воды для инъекций?

5. На какие группы делятся растворы лекарственных веществ, требующие стабилизации? Какие факторы влияют на их стабильность?

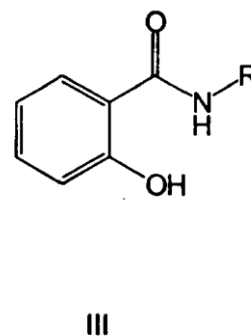
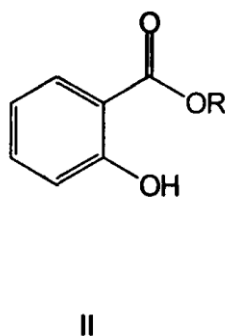
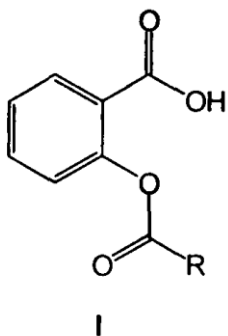
Практическое занятие №13 Производные фенолокислот

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества производных фенолокислот

Теоретическая часть:

Общая характеристика

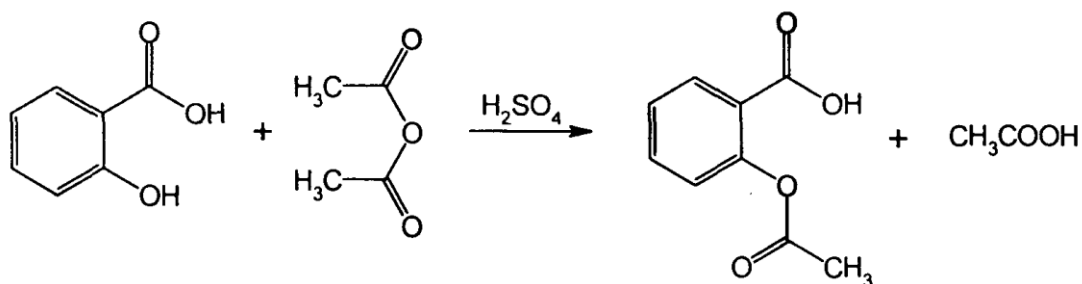
К этой группе могут быть отнесены сложные эфиры салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты. Салициловая кислота образует сложные эфиры как с органическими кислотами (I) за счет взаимодействия с фенольным гидроксилом, так и со спиртами или фенолами (II) за счет взаимодействия с карбоксильной группой. Производные амида салициловой кислоты имеют общую формулу (III):



Сложные эфиры салициловой кислоты

Из группы лекарственных веществ, производных сложных эфиров салициловой кислоты, будет рассмотрена кислота ацетилсалициловая, представляющая собой сложный эфир салициловой и уксусной кислот.

Промышленный способ получения кислоты ацетилсалициловой основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты:



Кислота ацетилсалициловая — кристаллическое вещество. Она мало растворима в воде, но легко растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов, этаноле, хлороформе. Кислоту ацетилсалициловую хранят в сухом месте, в хорошо укупоренной таре. Она устойчива в сухом воздухе, во влажном — постепенно гидролизуется с образованием кислот уксусной и салициловой.

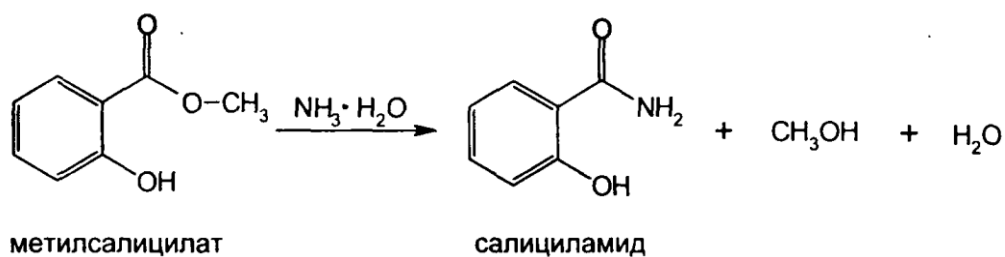
Кислоту ацетилсалициловую применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,25-0,5 г 3-4 раза в день. Исследования последних лет показали, что кислота ацетилсалициловая в малых дозах оказывает также антитромботическое действие, так как угнетает агрегацию тромбоцитов.

Кислоту ацетилсалициловую называют лекарством XX века. Считают, что указанным её «лечебный потенциал» не исчерпан. Однако она не лишена побочных явлений, т.к. раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать кровотечение, аллергические реакции и др.

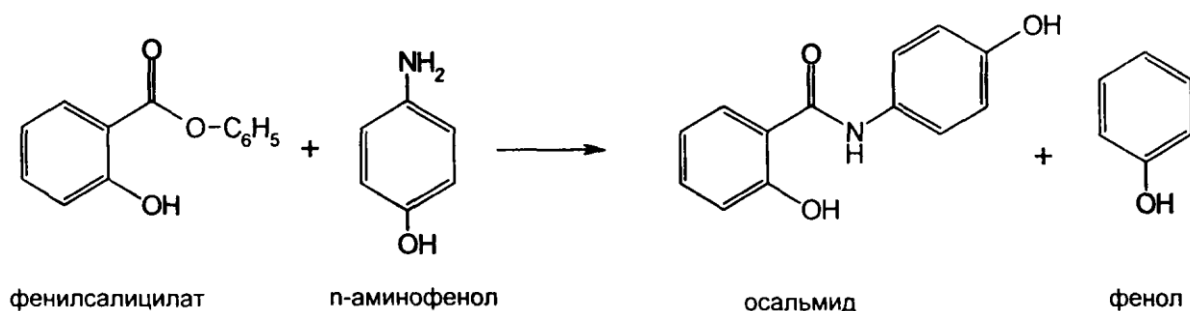
Производные амида салициловой кислоты

Из этой группы применяют салициламид и осальмид(оксафенамид).

Исходными продуктами для их синтеза служат сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат и фенилсалицилат). Салициламид получают действием 25%-ного раствора аммиака на метилсалицилат по схеме:



Для получения осальмида фенолсалицилат сплавляют с п-аминофенолом:



Салициламид (как и кислота салициловая) при нагревании возгоняется. Салициламид мало растворим, осальмид практически нерастворим в воде. Салициламид растворим в этаноле, умеренно растворим в эфире, мало растворим в хлороформе. Осальмид легко растворим в этаноле и растворах щелочей, умеренно растворим в эфире.

Салициламид и осальмид хранят в хорошо закупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте. При хранении следует учитывать способность салициламида возгоняться.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Как осуществляется стабилизация растворов легко гидролизующихся веществ? Укажите механизм стабилизации. Приведите примеры.
2. Как осуществляется стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ? Приведите примеры.
3. Дайте классификацию и краткую характеристику механизма дей-

ствия стабилизаторов-антиоксидантов. Приведите примеры.

4. Как осуществляется стабилизация растворов лекарственных препаратов, подвергающихся аутоокислению? Приведите примеры. Какие требования предъявляются к выбору консервантов?

5. Что такое газовая защита? Как она осуществляется? Для каких растворов она применяется?

6. Какие растворы требуют комбинированной защиты? Приведите примеры, укажите пути их стабилизации.

7. Назовите лекарственные вещества, к чистоте которых предъявляются повышенные требования? Почему?

8. Растворы каких лекарственных веществ требуют дополнительную очистку? Какие способы очистки применяются для них?

9. В чем заключается особенности технологии раствора кальция хлорида? Магния сульфата? Кальция глюконата? Глюкозы? Как стабилизируют растворы глюкозы?

10. Каковы особенности технологии раствора желатина для инъекций? Как его стабилизируют? Как проводят наполнение ампул?

Повышенный уровень

1. Укажите применяемые способы фильтрования для инъекционных растворов. Какие требования предъявляются к фильтрам и фильтрующим материалам в ампульном производстве? Назовите типы применяемых фильтров и дайте их сравнительную характеристику.

2. Как проводится фильтрование с помощью мембранных фильтров? Как проверяется качество мембранных фильтров?

3. Каковы способы обнаружения механических включений в фильтратах и в ампулах?

4. Из каких операций состоит стадия "Ампулирование"? Какая аппаратура применяется для ампулирования растворов?

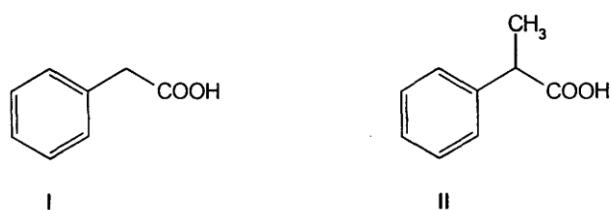
5. Каким способом осуществляется наполнение мелкочемких ампул? Крупночемких ампул? Каковы преимущества и недостатки этих способов? Какие способы наполнения ампул применяются для растворов, требующих газовой или паровой защиты? Для растворов с легколетучими веществами? Для вязких растворов?

Практическое занятие №14 Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества производных фенилуксусной и фенилпропионовой кислот

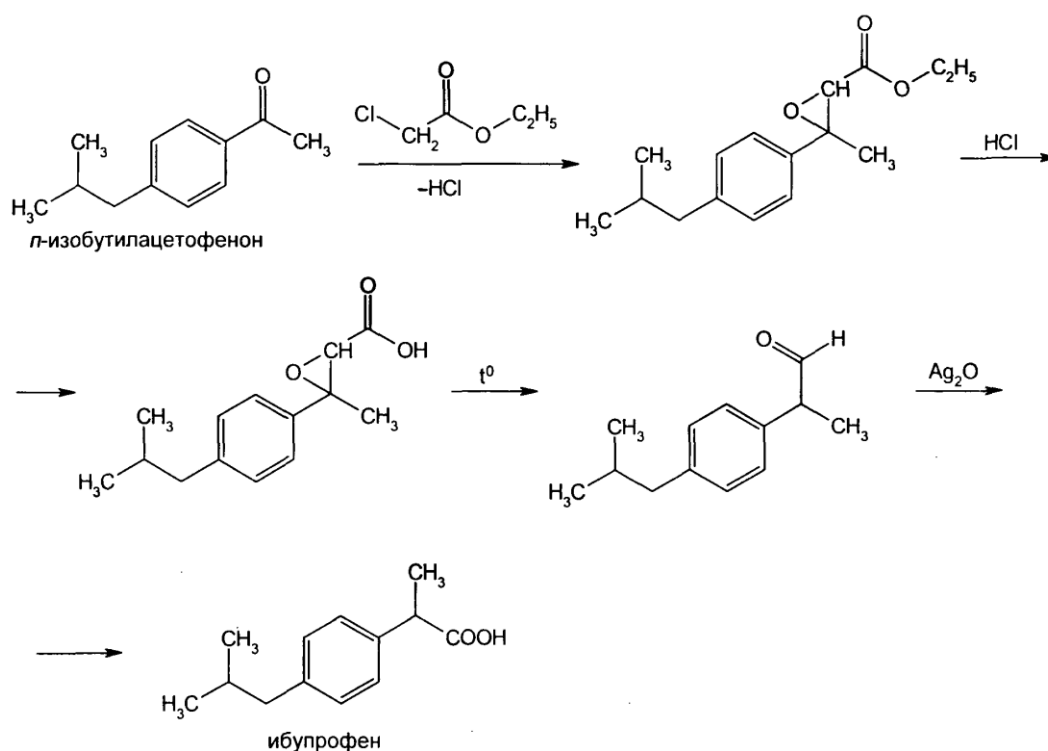
Теоретическая часть:

К числу современных нестероидных противовоспалительных средств относится ряд лекарственных веществ, производных арилалифатических кислот: фенилуксусной (I) — диклофенак, применяемый в виде натриевой соли, и фенилпропионовой (II) — ибупрофен.

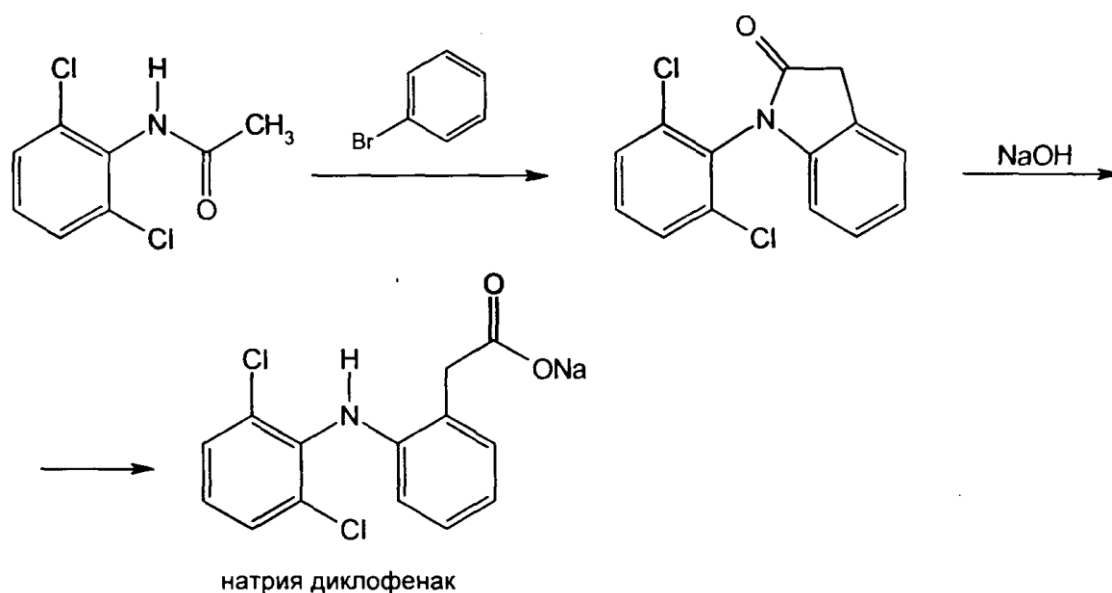


В *орто*- или пара-положении фенильного радикала они имеют заместители ароматической или алифатической структуры.

Синтезируют ибупрофен из *n*-изобутилацетофенона по схеме:



Синтез натрия диклофенака осуществляют из 2,6-дихлорацетанилида и бромбензола. Образующийся N-(2,6-дихлорфенил)-индолинона-2 подвергают щелочному гидролизу:



По физическим свойствам натрия диклофенак и ибупрофен — белые или почти белые кристаллические вещества. Ибупрофен, являющийся органической кислотой, практически нерастворим в органических растворителях (этаноле, эфире, хлороформе), мало растворим в этилацетате. Натрия диклофенак, представляющий собой натриевую соль, мало растворим в воде, легко — в этаноле и метаноле, практически нерастворим в хлороформе.

Хранят лекарственные вещества по списку Б, в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре, в хорошо укупоренной таре.

Натрия диклофенак и ибупрофен обладают противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей активностью. Их применяют при ревматоидном и других артритах, артрозах, а также при болевом синдроме (невралгии, миалгии).

Натрия диклофенак выпускают в виде таблеток по 0,025 г, таблеток-ретард по 0,1 г; 2,5%-ных растворов в ампулах по 3 мл, гелей и мазей для наружного применения. Ибупрофен — в виде таблеток по 0,2 г.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Как оценивается наполнение ампул? Как осуществляется удаление раствора из капилляров ампул? Какие аппараты для этого применяются?

2. Какими способами осуществляется запайка ампул? Как оценивается качество запайки?

3. Что такое стерилизация? Какими методами она осуществляется? Какими способами? Какое оборудование для этого применяется?

4. Какие способы стерилизации используются в ампульном производстве? В каком режиме они проводятся?

5. Какова номенклатура инъекционных растворов, не подвергающихся термической стерилизации? Почему их не стерилизуют?

6. По каким показателям проводится оценка качества ампулированных препаратов? Какими способами? Какие приборы применяются?

7. Что такое стерильная серия? Как проверяется стерильность ампулированных растворов? Каковы особенности проверки стерильности для растворов с препаратами антимикробного действия?

8. На каких машинах и каким образом осуществляется этикетировка (маркировка) ампул?

9. На каких машинах и каким образом осуществляется упаковка ампул? Каковы устройство и принцип работы применяемых машин и автоматов?

Повышенный уровень

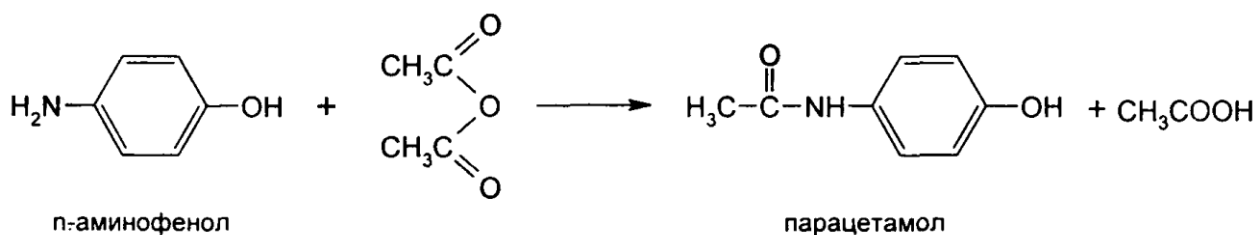
1. Дайте общую технологическую схему производства ампулированных препаратов. Перечислите основные стадии и операции. Назовите применяемое оборудование дайте его краткую характеристику.

2. Какие растворители применяют в производстве ампулированных лекарственных средств? Какие требования к ним предъявляются?

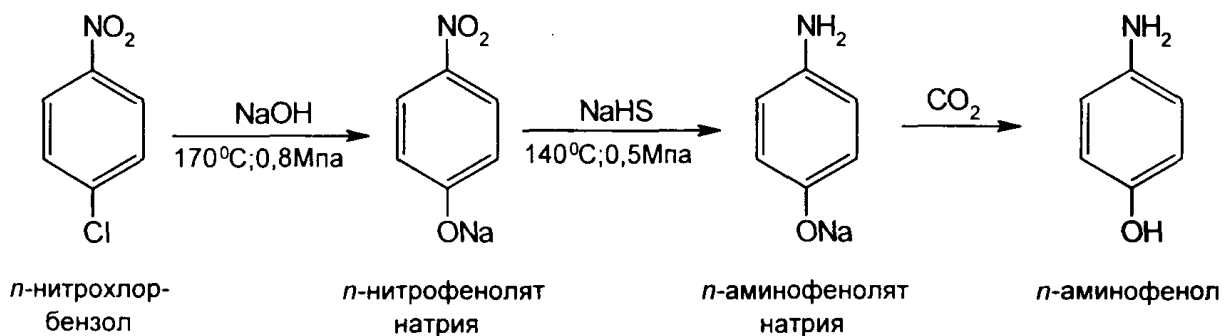
3. Какие неводные растворители применяются в производстве инъекционных и инфузионных лекарственных форм (растворов, эмульсий, суспензий)? Дайте их краткую характеристику.

4. Какие вещества могут применяться в качестве соразтворителей? В каких случаях? Каково их назначение?

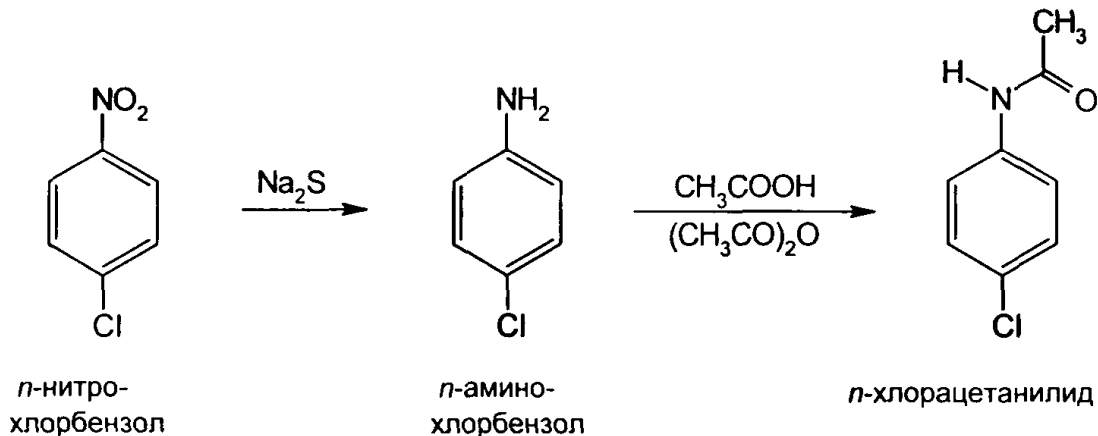
5. Каковы номенклатура и особенности технологии масляных растворов для инъекций. Каким способом осуществляется наполнение ампул вязкими растворами? Почему?



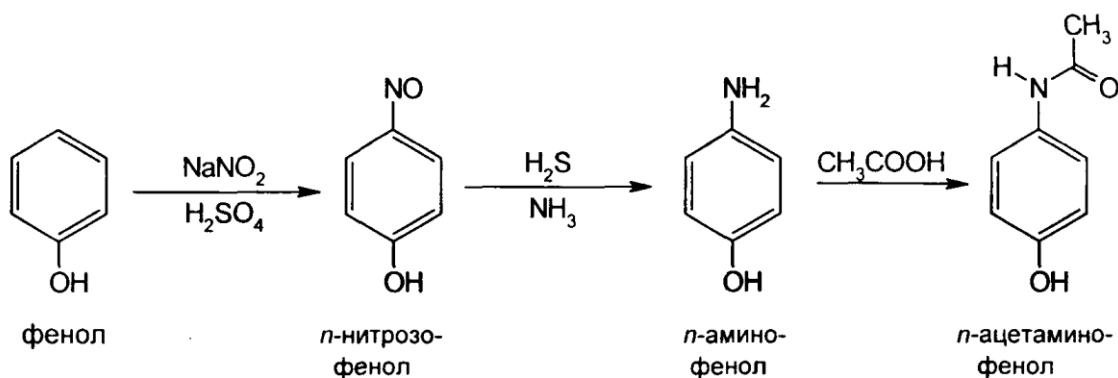
p-Аминофенол получают электролитическим восстановлением нитробензола или из *p*-нитрохлорбензола:



В процессе синтеза *p*-аминофенола *p*-нитрохлорбензол частично гидрируется и ацетилируется, образуя весьма токсическое вещество — *p*-хлорацетанилид:



Известен также способ синтеза парацетамола из фенола:



Парацетамол представляет собой белое кристаллическое вещество, умеренно растворимое в воде, легко растворимое в этаноле, растворимое в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворимое в эфире. Его растворимость в растворах гидроксидов щелочных металлов обусловлена наличием в молекуле свободного фенольного гидроксила.

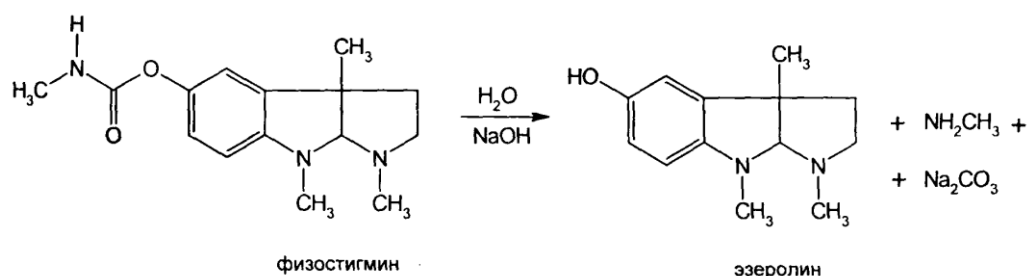
Парацетамол хранят по списку Б в хорошо закупоренной таре, в сухом месте. Предохраняют от действия света, чтобы не допустить гидролиза и окисления.

Парацетамол применяют по 0,2-0,5 г в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средств.

Производные мета-аминофенола

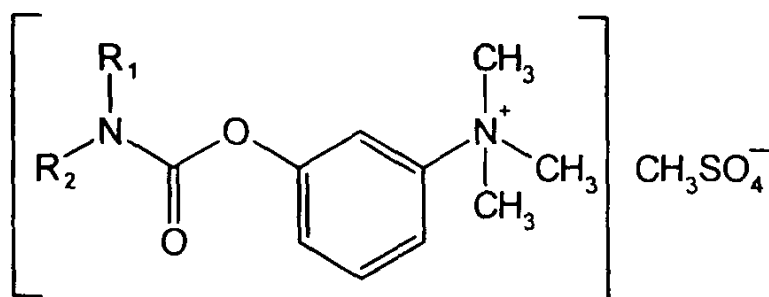
Эффективным антихолинэстеразным средством является выделенный из калабарских бобов (*Faba calabarica*) западноафриканского растения *Physostigma venenosum* Vulf. сем. бобовых (Fabaceae) алкалоид физостигмин, который в виде салицилата применялся в медицине.

Химическая структура физостигмина изучалась на основании исследования продуктов разложения. Было установлено наличие в его молекуле метилуретановой группировки. Это подтверждается тем, что при щелочном гидролизе происходит образование метиламина, карбоната натрия и имеющего гетероциклическую структуру конденсированную с фенолом, *эзеропина*:



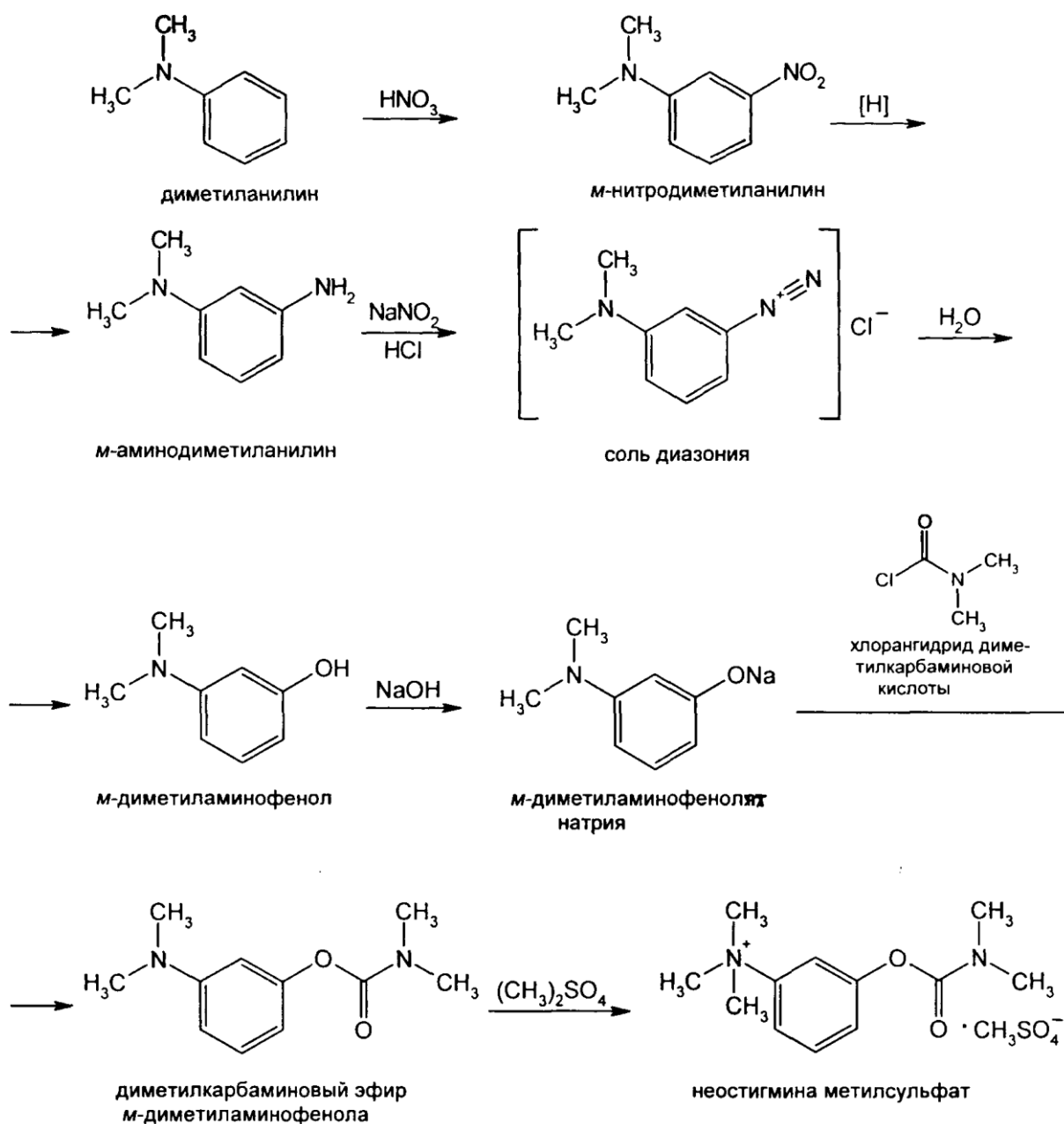
Ценные фармакотерапевтические свойства физостигмина, отсутствие отечественного сырья для его получения стимулировали проведение исследований в области изучения связи между химической структурой его аналогов и их действием на организм.

Было доказано, что продукт гидролиза физостигмина — эзеролин физиологически неактивен. Это позволило предположить, что действие физостигмина обусловлено наличием метилуретановой группировки. Установлено, что биологическая активность сохраняется, если эта группа связана с фенолом более простой химической структуры, чем эзеролин. В результате синтеза и исследования многочисленных карбаминных эфиров фенолов подтверждена высокая активность производных м-диметиламинофенольной структуры с общей формулой



Самым активным из них оказалось вещество, сходное по строению с физостигмином ($\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$). Однако оно не имеет практической ценности из-за нестойкости растворов. Менее активным, но более устойчивым является диметилуретановое производное ($\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$), в настоящее время широко применяемое в медицине лекарственное вещество неостигмина метилсульфат (прозерин).

Синтезируют неостигмина метилсульфат из диметиланилина по схеме:



Неостигмина метилсульфат очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Неостигмина метилсульфат хранят по списку А в защищённом от света, сухом месте, учитывая не только его способность окисляться на воздухе, но и гигроскопичность.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Каковы номенклатура и особенности технологии эмульсий для инъекций? Какой тип эмульсии применяется? Как готовят стерильные эмульсии?
2. Каковы номенклатура и особенности технологии масляных и вод-

ных суспензий для инъекций? Как обеспечивается их стерильность и высокая степень дисперсности?

3. Что такое инфузионные растворы? Как они классифицируются? Какие общие и специальные требования предъявляются к ним?

4. В чем заключаются особенности технологии инфузионных растворов? Каковы особенности их стерилизации? Какова их номенклатура? Как и в каких случаях они применяются?

5. Какие лиофилизированные препараты для инъекций вы знаете? В чем заключаются особенности их технологии? Каковы их преимущества и недостатки?

6. Как и на каких машинах и автоматах осуществляется фасовка, упаковка и этикетировка инфузионных растворов?

7. Как классифицируются лекарственные формы для глаз?

8. Какие требования предъявляются к глазным каплям (растворам, суспензиям, эмульсиям)? В чем заключаются особенности их технологии? Как осуществляется их стабилизация, изотонирование и стерилизация?

9. В каких упаковках (конструкция и материал упаковки) их выпускают?

10. Какие глазные мази вы знаете? Каковы требования к глазным основам? В чем заключаются особенности технологии, стерилизации, фасовки и упаковки глазных мазей?

Повышенный уровень

1. Что такое глазные лекарственные пленки (ГЛП)? Каковы преимущества ГЛП? Каковы особенности их технологии? Какие биоразлагаемые полимеры применяются в производстве ГЛП? Какова номенклатура ГЛП?

2. Как осуществляется газовая стерилизация глазных лекарственных форм в полимерных упаковках?

3. Каковы перспективы развития производства стерильных и асептически приготовляемых лекарственных форм? Каковы пути повышения ста-

бильности и увеличения сроков годности стерильных и асептически приготавливаемых лекарственных форм?

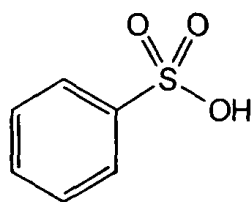
Практическое занятие №16 Амидированные производные бензолсульфо-кислот

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества амидированных производных бензолсульфо-кислот

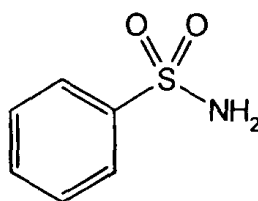
Теоретическая часть:

Общая характеристика

Лекарственные вещества этой группы являются производными амида бензолсульфо-кислоты:

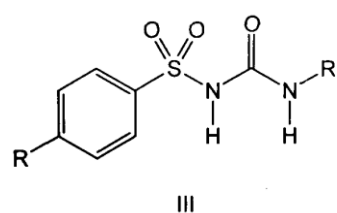
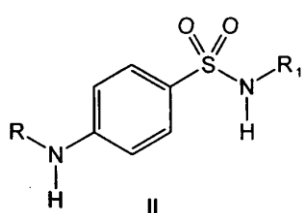
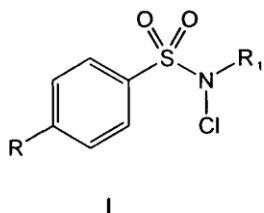


бензолсульфо-кислота

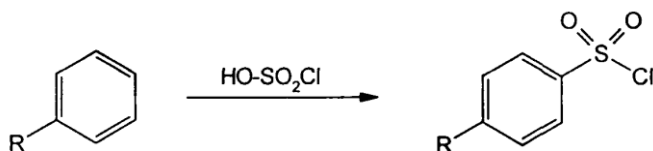


амид бензолсульфо-кислоты

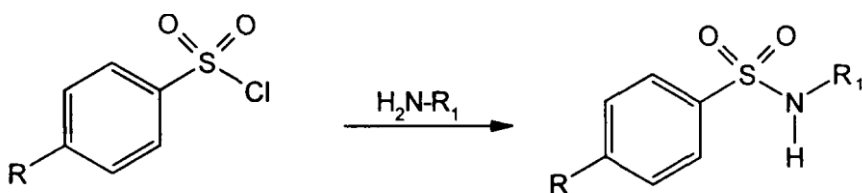
По химической структуре их подразделяют на хлорпроизводные амида бензолсульфо-кислоты (I), производные амида сульфаниловой кислоты (II) (сульфаниламиды) и производные алкилуридов сульфокислот (III):



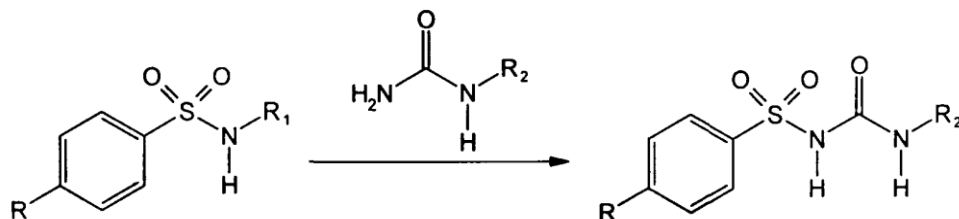
Для синтеза трёх указанных групп веществ использован общий принцип, основанный на взаимодействии ароматических углеводородов с хлорангидридом серной кислоты:



Затем на сульфохлорид действуют аммиаком или аминопроизводным:

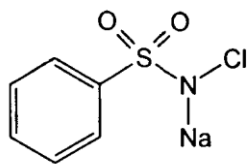


Полученное производное амида бензолсульфокислоты лежит в основе химической структуры промежуточных продуктов синтеза сульфаниламидов. Для получения производных сульфонилмочевины его сочетают с производным мочевины:

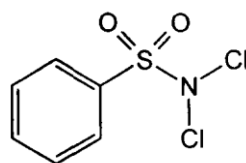


Хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты

К этой группе относятся моно- и дихлорзамещенные амидов сульфокислот: хлорамин Б и дихлорамин Б. Они обладают способностью легко отщеплять атомы «активного хлора», который проявляет окислительные свойства.



хлорамин Б

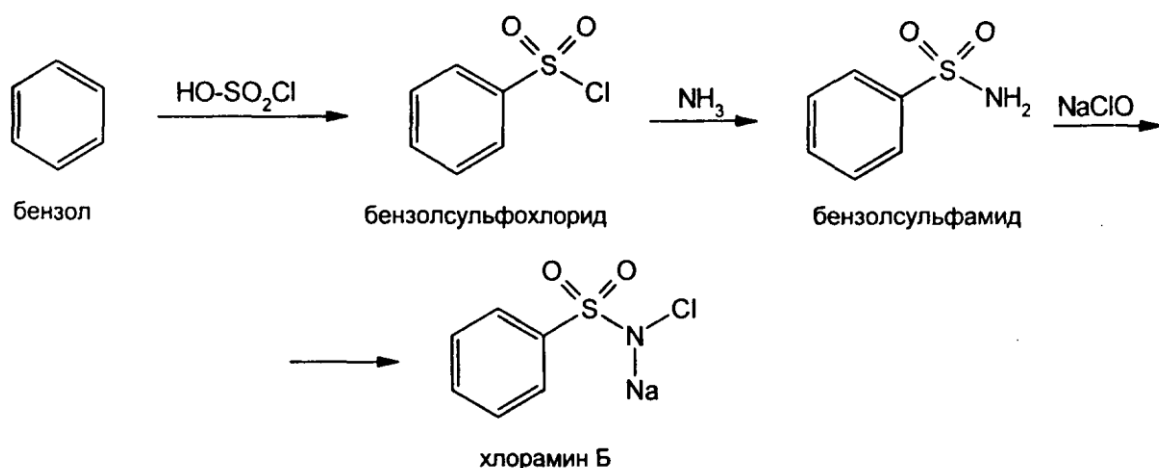


дихлорамин Б

Буквенные обозначения указывают на то, что для их получения используют бензол. Хлорамин Б и дихлорамин Б различаются по содержанию активного хлора. За рубежом получают также хлорамины из толуола (хлорамин Т и дихлорамин Т).

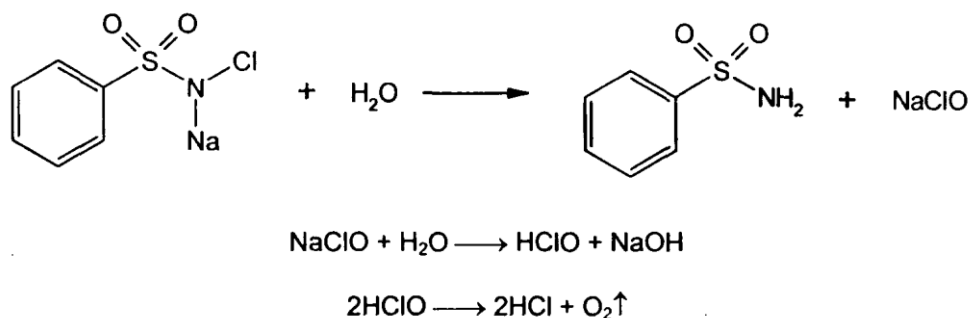
Медицинское применение имеет хлорамин Б (более устойчив при хранении) и галазон (пантоц и д), который представляет собой производное дихлорамина.

Для синтеза хлораминов и галазона используют общий принцип, основанный на получении амида бензолсульфокислоты, который затем хлорируют с помощью гипохлорита натрия. Исходным продуктом для получения хлорамина Б служит бензол:

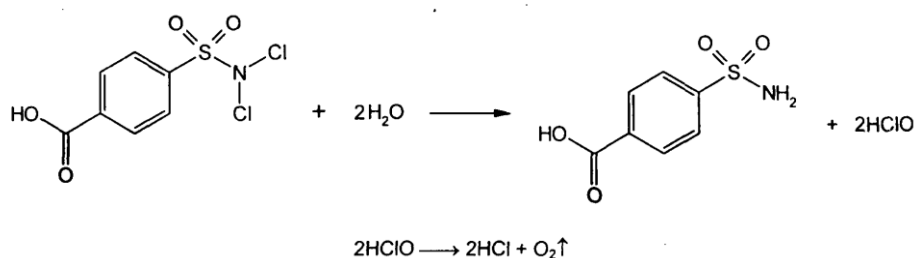


Хлорамин Б и галазон имеют запах хлора, растворим в воде, очень мало растворим в эфире и хлороформе. Галазон очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, но легко растворим в растворах щелочей с образованием мутноватых растворов.

Химические свойства хлорамина Б и галазона обусловлены наличием активного хлора в молекулах. При растворении в воде хлорамин Б гидролизуется с образованием гипохлорита натрия. Затем происходит гидролиз гипохлорита натрия и разложение хлорноватистой кислоты (кислородный распад):



Аналогично гидролизуется и галазон в присутствии воды:



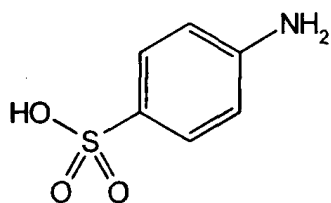
Хлорамин Б должен содержать 25-29%, а галазон — не менее 50% активного хлора.

Хлорамин Б и галазон хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте. Соблюдение указанных условий позволяет предотвратить их разложение, которое происходит и под действием влаги и углекислого газа, содержащихся в воздухе и приводит к снижению содержания активного хлора.

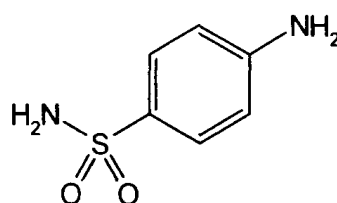
Хлорамин Б и галазон применяют в качестве активных антисептических средств. Хлорамин Б назначают для лечения инфицированных ран, а также используют для обезвреживания иприта и других токсичных органических веществ, попавших на кожу (1,5-2%-ные растворы), для дезинфекции рук (0,25-0,5%-ные), инструментария, предметов ухода за инфекционными больными (1-3%-ные). Галазон применяют в основном для обеззараживания воды, используя для этого таблетки, содержащие, кроме галазона, карбонат натрия и хлорид натрия. Одна таблетка выделяет 3 мг активного хлора.

Предпосылки создания сульфаниламидных препаратов

Сульфаниламидные препараты (далее сульфаниламиды) являются производными *p*-аминобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты):

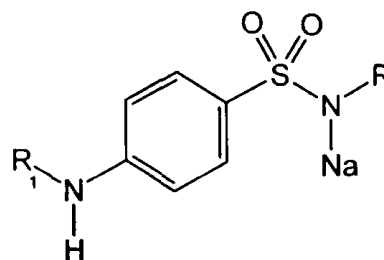
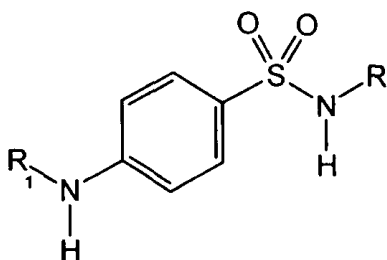


сульфаниловая
кислота



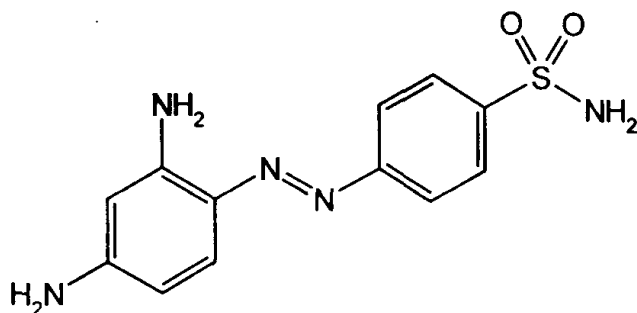
p-аминобензолсульфамид
(амид сульфаниловой кислоты)

Общие формулы сульфаниламидов и их натриевых солей могут быть представлены следующим образом:



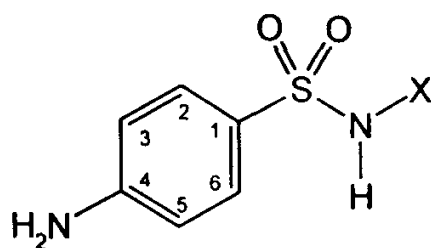
Сульфаниламиды отличаются друг от друга по характеру радикалов R и R1. Большинство из них являются первичными ароматическими аминами (R1=H). Водород в амидной группе может быть замещен радикалами (R) алифатической или гетероциклической структуры. Из нескольких десятков применяемых сульфаниламидов будут рассмотрены только некоторые, наиболее эффективные.

Амид сульфаниловой кислоты, являющийся родоначальником этой группы лекарственных веществ, был впервые синтезирован в 1908 г. Гельмо. Однако его уникальные лечебные свойства были обнаружены лишь 27 лет спустя. В феврале 1935 г. в печати появилось сообщение венгерского ученого Домагк, которое открыло новую эру в химиотерапии. Домагк исследовал на мышах действие пронтозила, представляющего собой 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензол (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты):



Эффект был поразительный. Все мыши, получившие предварительно по 10 смертельных доз культуры гемолитического стрептококка, после введения пронтозила остались живы, а все контрольные погибли. Работы Домагк положили начало широким исследованиям в области химиотерапевтического действия производных амида сульфаниловой кислоты. В конце 1935 г. работами супругов Трефуэль в Институте Пастера (Париж) было показано, что действие пронтозила обусловлено наличием в его молекуле амида сульфаниловой кислоты. Эта идея открыла путь для синтеза различных производных амида сульфаниловой кислоты и установления механизма их антибактериального действия.

В 1935 г. О.Ю.Магидсон и М.В.Рубцов (ВНИХФИ), И.Я. Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ) провели систематические исследования сульфаниламидных препаратов. Синтезировано более 80 соединений этого ряда и установлена связь между химической структурой и противомикробным действием. Было показано, что химиотерапевтическое действие этой группы соединений является частным случаем активности веществ с общей формулой:



где X — H, арил, алкил, гетероцикл.

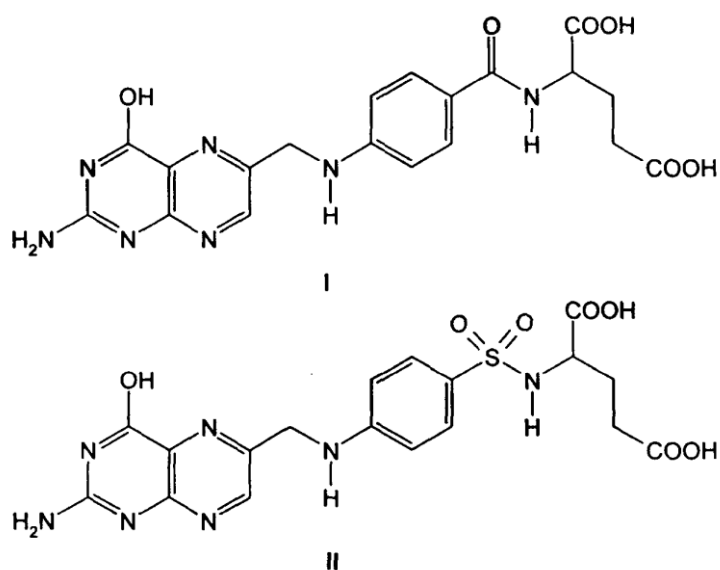
Замена NH_2 -группы в положении 4 другим радикалом ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{COOH}$ и др.) ведет к полной потере активности. Но активность сохраняется при наличии в положении 4 радикалов — CONH- ; R=N- ; HO-NH- ; $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ и др., которые при гидролизе или других химических превращениях образуют свободную аминогруппу. Перемещение аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также введение дополнительных радикалов в бензольное ядро приводит к значительному снижению или полной потере активности сульфаниламидов.

При изучении влияния азогрупп на активность сульфаниламидов (вопреки утверждениям французских исследователей супругов Трефуэль) было доказано, что азогруппа в положении 4 придает этим соединениям более высокий терапевтический эффект по сравнению с аминогруппой. В последующие годы это нашло свое подтверждение в создании сульфаниламидов пролонгированного действия. Было также установлено, что химиотерапевтическое действие сульфаниламидов усиливается при введении кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфамидную часть молекулы. Замещение водорода в сульфамидной группе

позволило получить соединения с пониженной токсичностью и различной степенью активности. Это явилось предпосылкой для синтеза многих производных амида сульфаниловой кислоты.

Проведенные теоретические исследования нашли свое практическое подтверждение. Уже через несколько месяцев после публикаций Домагка в нашей стране был разработан промышленный способ получения стрептоцида, а в последующие годы налажено производство других сульфаниламидов.

По современным представлениям механизм антибактериального действия сульфаниламидов заключается в следующем. Микроорганизмы в своём развитии синтезируют фолиевую кислоту, которая контролирует биосинтез аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований. В химической структуре нормальной фолиевой кислоты содержится фрагмент п-аминобензойной кислоты. Однако в присутствии сульфаниламидов фермент, осуществляющий биосинтез фолиевой кислоты, вместо п-аминобензойной кислоты использует её имитатор — антагонист (сульфаниламидный фрагмент). В результате микроорганизм вместо фолиевой (I) синтезирует псевдофолиевую кислоту (II):

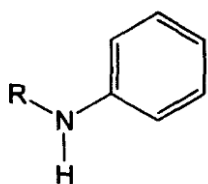


Указанные изменения в структуре блокируют образование нормальных метаболитов: дигидро- и тетрагидрофолиевых кислот. При этом нарушается синтез нуклеиновых кислот и клеточных белков, что и лежит в основе бак-

терицидного и бактериостатического действия сульфаниламидов. На клетки человека они такого действия не оказывают, т.к. его организм не вырабатывает фолиевую кислоту, а получает её с пищей.

Синтез сульфаниламидов

Сульфаниламид (стрептоцид) — структурная основа всех сульфаниламидных препаратов. В качестве источников получения сульфаниламида используют различные органические соединения с общей формулой



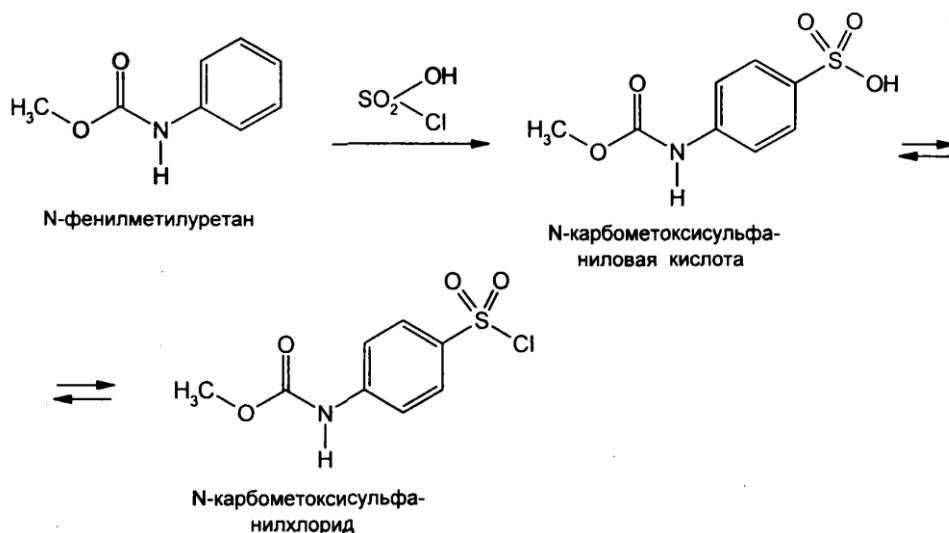
Синтез сульфаниамида осуществляют по общей схеме получения амидов сульфокислот. Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу. Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. На последнем этапе синтеза ацилированный амин гидролизуют, получая первичный ароматический амин.

Впервые в нашей стране сульфаниламид был синтезирован О.Ю.Магидсоном и М.В.Рубцовым из ацетанилида. Известны также способы его получения из хлорбензола, форманилида, дифенилмочевины, фенилуретанов. Наиболее рациональным и экономичным является синтез сульфаниламидов из *N*-карбометоксисульфанилхлорида (фенилуретилансульфохлорида), который получают действием избытка хлорсульфоновой кис-

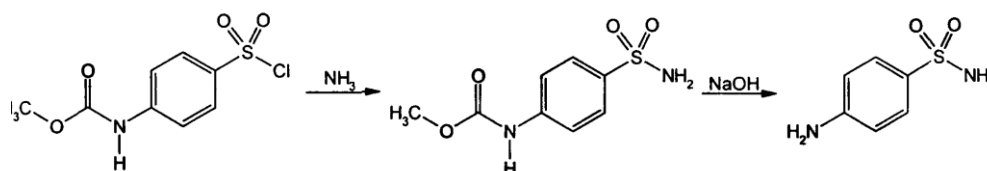
ЛОТЫ

на

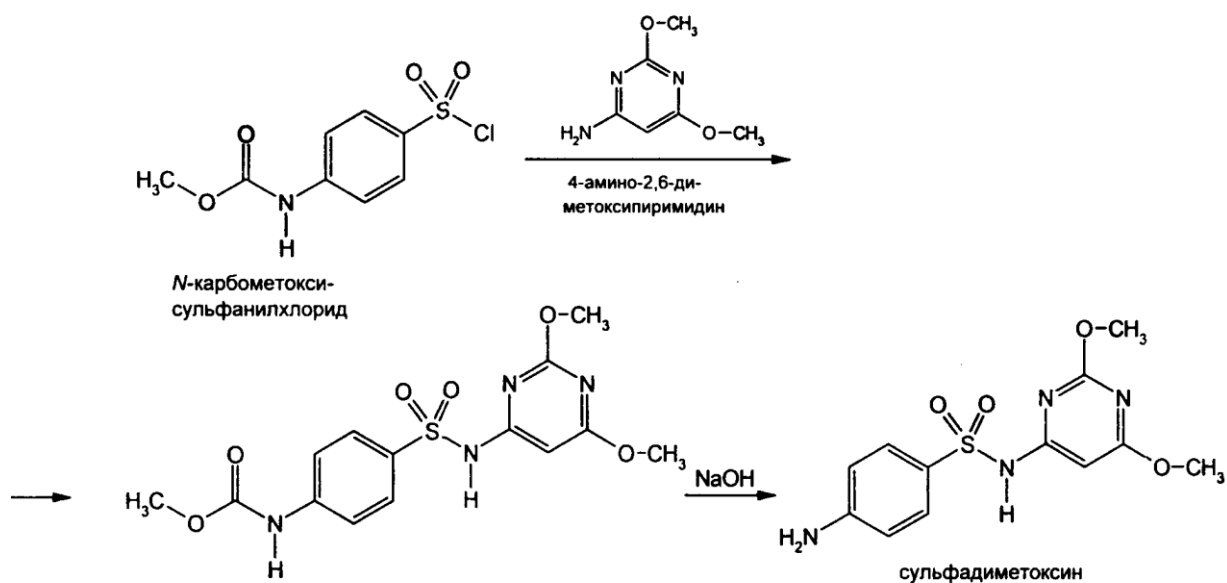
N-фенилметилуретан:



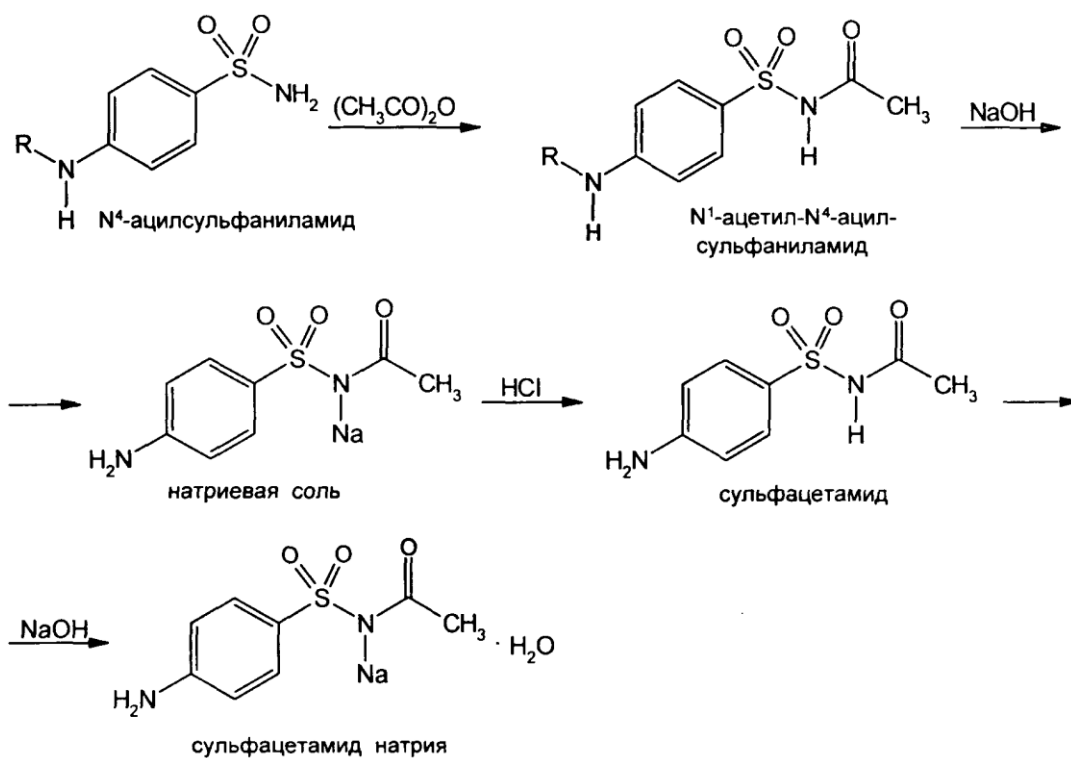
При последующем синтезе сульфаниламида (стрептоцида) действуют аммиаком. После этого уретановую группировку подвергают гидролизу:



Так получают большинство сульфаниламидов, например сульфадиметоксин:



Примером получения натриевых солей является синтез сульфацетамида-натрия, который осуществляют из ацилированного сульфаниламида:



Указанные схемы синтеза дают общее представление о процессах получения сульфаниламидов. Фактически они протекают гораздо сложнее, так как сопровождаются образованием различных побочных продуктов. Кроме того, в зависимости от условий синтеза могут получаться таутомеры, так как сульфаниламиды могут существовать в амидо- и имидоформах. Более 60% сульфаниламидов имеют одну или несколько полиморфных модификаций. Например, стрептоцид — четыре, а кроме них моногидрат и два сольвата. Полиморфные формы, сольваты, гидраты образуются и видоизменяются в зависимости от условий кристаллизации, используемых растворителей, при сушке, измельчении и зависят от температурного режима при проведении этих процессов, а также от того, как хранятся сульфаниламиды.

Физические и химические свойства

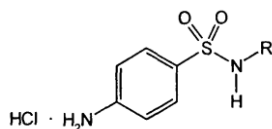
Сульфаниламиды представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключением является салазопиридазин — оранжевого цвета.

Сульфаниламиды мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в таких органических растворителях, как этанол, эфир, хлороформ. Сульфаниламид умеренно растворим в этаноле, а салазодин легко раство-

рим в диметилформаиде. В ацетоне некоторые из них растворимы (сульфаниламид).

Натриевые соли сульфаниламидов (сульфацетамид натрия) легко растворимы в воде и метаноле (при комнатной температуре) и практически нерастворимы или мало растворимы в других органических растворителях (этанол, эфире, хлороформе, ацетоне).

Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами большинства сульфаниламидов. Они проявляют основные свойства, так как в молекуле имеется ароматическая аминогруппа. Поэтому сульфаниламиды, как правило, могут растворяться в кислотах с образованием солей (сильно гидролизованных в растворах):



В разведенных кислотах при комнатной температуре нерастворимы фталилсульфатиазол и салазодин, в молекулах которых атом водорода первичной аминогруппы замещен ароматическим радикалом.

Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены сильнее, чем основные. Они обусловлены наличием в молекуле группы -SO₂-NH-, содержащей подвижный атом водорода. Вследствие этого сульфаниламиды образуют с щелочами соли:

Поэтому все они легко растворяются в растворах щелочей.

Хранение и применение

Все сульфаниламиды хранят по списку Б в хорошо укуповенной таре (стеклянных банках с притертыми пробками). Некоторые из них представляют собой гидраты и при несоблюдении условий хранения постепенно теряют воду, что может привести к изменению физических свойств (сульфацетамид натрия).

При хранении сульфаниламидов происходит их разложение под действием света и кислорода воздуха. Чаще всего оно сопровождается реакци-

ей гидролиза с образованием сульфаниловой кислоты и других веществ, которые затем окисляются. При окислении получают азосоединения: азо-бензол-4,4'-дисульфонамид, азооксибензол-4,4'-дисульфонамид, азооксибензол-4,4'-дисульфоновая кислота и др. Поэтому некоторые сульфаниламиды на свету темнеют, а их растворы желтеют.

Сульфаниламидные препараты относятся к числу химиотерапевтических (антибактериальных) средств. Их применяют для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и др.

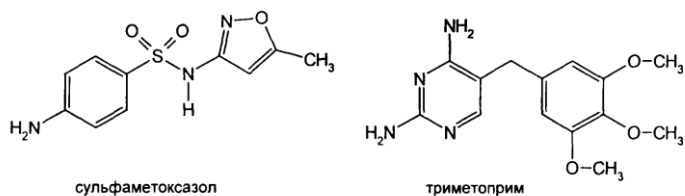
Всасывание и скорость выведения сульфаниламида из организма зависят от дозы и частоты его введения. По скорости выведения из организма сульфаниламиды делят на лекарственные препараты: *короткого действия* (сульфаниламид), *длительного действия* (сульфадиметоксин) и *сверхдлительного действия* (сульфален). Сульфаниламиды короткого действия обычно применяют по 0,5-1,0 г через 4-6 ч. Суточная начальная доза сульфаниламидов длительного действия составляет 1,5-1,0 г; поддерживающая 1,0-0,5 г, а интервал между приемом достигает 24 ч. Сульфаниламиды сверхдлительного действия назначают один раз в 7-10 дней по 2,0 г. Сульфациламид натрия назначают в офтальмологической практике в виде 20-30%-ных растворов и мазей.

Фталилсульфатиазол назначают при кишечных инфекциях по 1,0 г каждые 8 часов. Он накапливается в кишечнике. Салазодин назначают при лечении неспецифических язвенных колитов внутрь по 0,5 г 4 раза в день. Он распадается в кишечнике с образованием 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридазина. Эти продукты гидролиза оказывают антибактериальное действие.

Комбинированные сульфаниламидные препараты

Эффективным противомикробным средством являются таблетки «Котримоксазол ICN» (Tabulettae «Co-trimoxazol — ICN»). Они известны также

под названием бисептол (бактрим). Таблетки включают два компонента: сульфаметоксазол 0,4 г и триметоприм 0,08 г:



Хранят Ко-тримоксазол, как и другие сульфаниламиды по списку Б, в прохладном, сухом, защищенном от света месте.

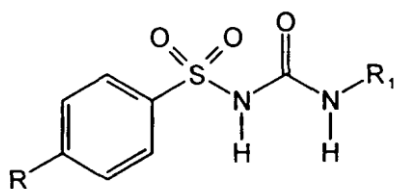
Сочетание сульфаметоксазола и триметоприма в одном лекарственном препарате обеспечивает его высокую бактериостатическую активность, в том числе в отношении бактерий, устойчивых к другим сульфаниламидам. Назначают Ко-тримоксазол при инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, кожи и др. Выпускают в таблетках по 0,12 и 0,48 г и в виде суспензии (сиропа).

Аналогичным по фармакологическому действию является отечественный сульфатон (Sulfatonum). Выпускают его в виде таблеток, содержащих 0,25 г сульфонометоксина и 0,1 г триметоприма.

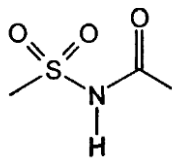
Производные алкилуреидов сульфокислот (сульфонилмочевины)

В настоящее время известно более 15 000 сульфамидных производных, обладающих гипогликемическим действием. Идея их создания зародилась в результате изучения побочных эффектов сульфаниламидов, одним из которых было снижение содержания сахара в крови. Наибольшую гипогликемическую активность проявили сульфонилмочевины и их производные (сульфонилтиомочевины, сульфонилсемикарбазиды, сульфонилтиосемикарбазиды, сульфонамидомочевины), а также гетериламиды сульфокислот (сульфонамидооксадиазолы, сульфонамидотиадиазолы, сульфонамидопиримидины). Установлено также, что противодиабетическим действием обладают бигуаниды.

Общую формулу производных сульфонилмочевины можно представить следующим образом:



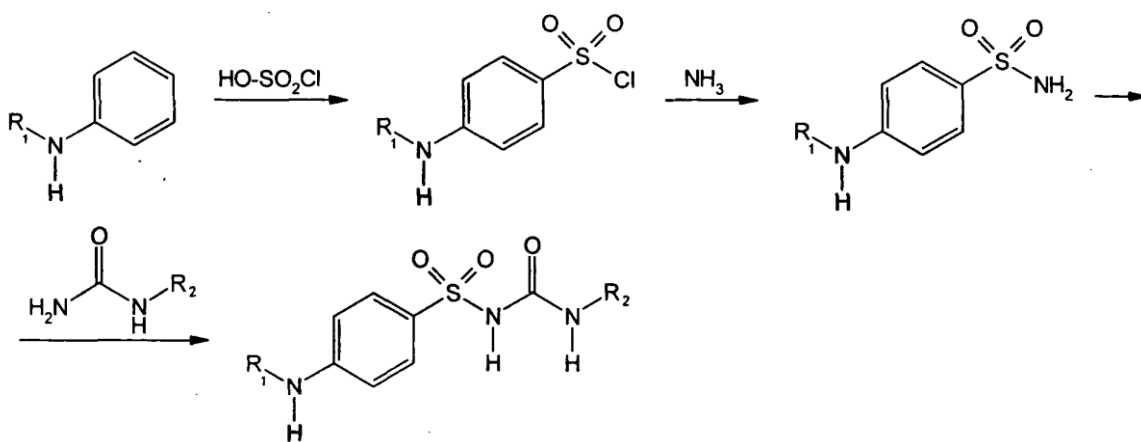
Гипогликемическое действие обуславливает наличие группы



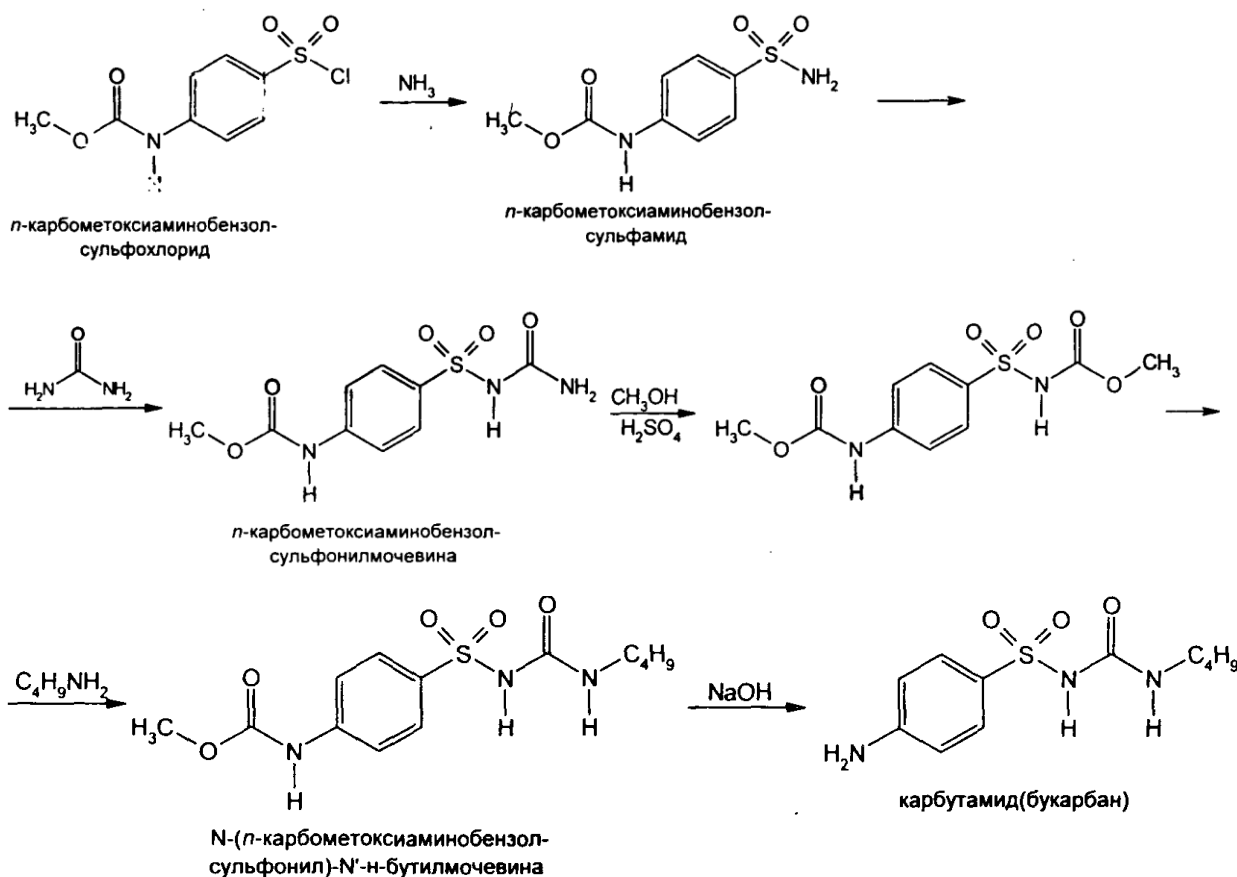
Замена SO_2 на CO , PO , NH и CH_2 или введение CH_2 -группы между SO_2 и NH -группами приводит к потере активности.

Из замещённых сульфонилмочевины применяют карбутамид (букарбан), глибенкламид, глипизид (минидиаб), гликвидон (глюренорм), гликлазид (предиан).

Исходными продуктами синтеза алкилуридов сульфокислот служат производные анилина или толуола. Синтез включает получение сульфаниламида, который затем сочетают с производными мочевины:



В частности, карбутамид синтезируют по схеме:



Производные сульфонилмочевины представляют собой белые кристаллические вещества (глибенкламид может иметь кремоватый оттенок). Они практически нерастворимы в воде, растворимы или мало растворимы в этаноле. Гликлазид растворим в этилацетате, умеренно растворим в ацетоне, легко — в дихлорметане. Глибенкламид умеренно растворим в хлороформе, легко растворим в диметилформамиде. Ввиду наличия в молекулах сульфамидной группы, растворы в этаноле и диметилформамиде проявляют кислотные свойства. Указанные лекарственные вещества растворимы в растворах щелочей.

Хранят лекарственные вещества в сухом, защищенном от света месте, при температуре до 25 °С. Большинство из них относятся к списку Б.

Производные сульфонилмочевины стимулируют образование инсулина β -клетками поджелудочной железы, понижая при этом содержание сахара в крови. Назначают при различных формах сахарного диабета в виде таблеток; карбутамид по 0,5 г, глибенкламид по 0,005 г, гликлазид по 0,08 г, глипизид по 0,005 и 0,01 г, гликвидон по 0,03 г.

В 70-х годах было установлено, что наряду с производными сульфониломочевины противодиабетическим действием обладают также не содержащие сульфоксильного радикала вещества, в т.ч. производные бигуанида:

Метформин легко растворим в воде (допускается опалесценция), мало и медленно растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Основные группы стерильных и асептически приготавливаемых лекарственных форм.

2. Лекарственные формы для инъекций и инфузий. Требования, предъявляемые к ним по ГФ XIII изд.

3. Требования, предъявляемые к помещениям, оборудованию, исходным веществам, вспомогательным материалам и медицинскому персоналу при производстве асептических и стерильных лекарственных форм.

4. Классы чистоты производственных помещений и условия их достижения.

5. Общая технологическая схема ампульного производства. Основные стадии и операции. Перечень применяемого оборудования.

6. Медицинское стекло. Марки стекла. Основные показатели его качества и методики их определения.

7. Стадия "Подготовка стеклодрота и выделка ампул": калибровка, мойка, сушка и предохранительная упаковка стеклодрота. Выделка ампул. Применяемые машины и автоматы, их устройство и принцип работы.

8. Стадия "Подготовка ампул к наполнению": вскрытие капилляров, набор ампул в кассеты, отжиг ампул, их наружная и внутренняя мойка, сушка и стерилизация, оценка качества, определение глубины разряжения.

9. Стадия "Подготовка растворителя для инъекционных растворов", основные операции.

10. Растворители, применяемые в производстве асептических и стерильных лекарственных форм.

Повышенный уровень

1. Водоподготовка. Основные операции. Деминерализация, аппаратура. Дистилляция. Устройство и принцип работы аквадистилляторов. Получение воды для инъекций в заводских условиях. Аппараты.

2. Стадия "Приготовление инъекционного раствора", основные операции. Основные требования, предъявляемые к исходным лекарственным веществам и вспомогательным материалам.

3. Классификация и номенклатура инъекционных растворов, требующих стабилизации. Факторы, влияющие на их стабильность.

4. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ. Примеры. Классификация, механизм действия и номенклатура антиоксидантов.

5. Стабилизация растворов легкогидролизующихся веществ. Примеры.

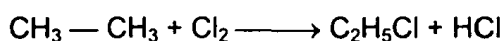
Практическое занятие №17 Алифатические соединения (алканы) Галоген производные алканов.

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества алифатических соединений и аlogen производных алканов.

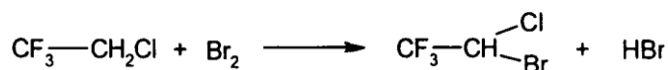
Теоретическая часть:

Галогенопроизводные углеводородов (алканов) представляют собой группу производных предельных углеводородов, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены галогенами (фтором, хлором, бромом или йодом). Наиболее широко из них применяют жидкие галогенопроизводные углеводородов — хлорэтил и галотан (фторотан).

Галогенопроизводные синтезируют введением галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида, кетона или другого алифатического соединения. Хлорэтил получают в промышленных условиях хлорированием этана в газовой среде или гидрохлорированием этилена:



Галотан получают путем бромирования 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана (при 465°C):



Свойства галогенопроизводных углеводородов

Лекарственное вещество	Описание	Т. кип., °C	Плотность, г/см ³
Ethylchloride— хлорэтил	Прозрачная, бесцветная, легко летучая жидкость, со своеобразным запахом	12-13 49-51	0,919-0,923 (при 0°C)
Halothane— галотан (Фторотан)	Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим		1,865-1,870

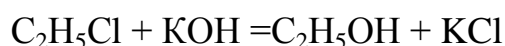
	вкусом		
--	--------	--	--

По физическим свойствам галогенопроизводные углеводородов представляют прозрачные, бесцветные, подвижные, легко летучие жидкости с характерным запахом. Они имеют различную температуру кипения и плотность. ФС рекомендует отличать хлороформ от галотана визуальным сравнением плотности по отношению к концентрированной серной кислоте. После ее добавления галотан будет находиться в нижнем слое, а хлороформ — в верхнем.

Хлорэтил и галотан сходны по растворимости. Они трудно или мало растворимы в воде, но смешиваются во всех соотношениях со спиртом и эфиром, а галотан — со многими эфирными и жирными маслами.

Наиболее объективным является способ установления подлинности по идентичности ИК-спектров испытуемого вещества и стандартного образца. Этот способ рекомендован ФС для испытания подлинности галотана.

Подлинность галогенопроизводных углеводородов устанавливают по физическим константам и по наличию галогена. Для перевода галогена в ионизированное состояние или выделения его в молекулярном виде необходимы различные условия. Хлорэтил легко разрушается с образованием хлорид-иона при кипячении со спиртовым раствором гидроксида калия (учитывая низкую температуру кипения, нагревание следует вести с обратным холодильником):

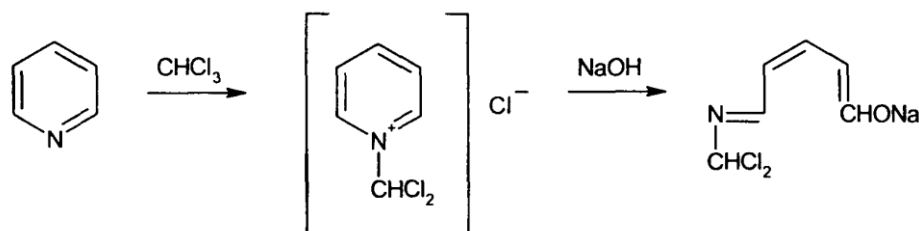


Галотан разрушают до хлорид-, бромид- и фторид-ионов с помощью расплавленного металлического натрия. Образовавшиеся галогенид-ионы затем открывают соответствующими аналитическими реакциями.

Для открытия хлоридов используют раствор нитрата серебра, а для обнаружения фторид иона используют реакцию с комплексом ализарин-цирконий.

Одна из эффективных реакций обнаружения органических полигалогенсодержащих соединений предложена К.Фудживарой. Она основана на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения после нагревания полигалогенида со смесью 10%-ного раствора гидроксида натрия и пиридина. Реакцию называют «пиридиновым тестом».

Положительные результаты получаются с хлороформом, хлоралгидратом, йодоформом и другими органическими полигалогенидными соединениями. Реакцию используют как для идентификации, так и для фотометрического определения, измеряя интенсивность окраски пиридинового слоя при длине волны 540 нм. После добавления уксусной кислоты окраска исчезает. Было установлено, что реакция Фудживара протекает до образования шиффовых оснований глютаконового альдегида: Аналогичные результаты получаются, если вместо пиридина использовать в качестве реактива никотинамид.



Количественное определение галогенопроизводных углеводородов может быть выполнено с помощью дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующего аргентометрического определения образовавшегося галогенид-иона (хлорэтил).

Галогенопроизводные углеводородов хранят по списку Б. Хлорэтил, кипящий при низкой температуре ($12-13^\circ\text{C}$), необходимо хранить в специальных ампулах или в склянках с затвором в прохладном, защищенном от света месте.

Галотаннегорюч и невзрывоопасен, его сохраняют в тщательно уку- поренных и заполненных доверху склянках оранжевого стекла небольшо- го объема в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Через шесть месяцев подвергают повторной проверке. Для максимально возможного предотвращения образования токсичных примесей добавляют стабилиза- торы: в частности, тимол (0,01%) прибавляют к галотану.

Галогенопроизводные углеводов (хлорэтил и галотан) применя- ют в медицинской практике в качестве средств для наркоза. Хлорэтил применяют для вводного или очень кратковременного наркоза. Галотан используют в хирургии для газового наркоза. Он легко всасывается и быстро выводится из организма, не раздражает слизистые оболочки, мало влияет на функцию почек.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Водоподготовка. Основные операции. Деминерализация, аппа- ратура. Дистилляция. Устройство и принцип работы аквадистилляторов. По- лучение воды для инъекций в заводских условиях. Аппараты.

2. Стадия "Приготовление инъекционного раствора", основные операции. Основные требования, предъявляемые к исходным лекарственным веществам и вспомогательным материалам.

3. Классификация и номенклатура инъекционных растворов, тре- бующих стабилизации. Факторы, влияющие на их стабильность.

4. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ. Примеры. Классификация, механизм действия и номенклатура антиоксидантов.

5. Стабилизация растворов легкогидролизующихся веществ. Приме- ры.

6. Стабилизация растворов веществ, требующих комбинированной защиты.

Повышенный уровень

7. Стабилизация растворов веществ, подвергающихся аутоокислению и гидролизу. Примеры. Введение консервантов в инъекционные растворы. Требования к консервантам. Их номенклатура.

8. Стандартизация растворов для инъекций.

9. Фильтрация растворов. Фильтры и фильтрующие установки, их сравнительная характеристика. Фильтрующие материалы. Требования к ним.

10. Стадия "Ампулирование": основные операции.

11. Способы наполнения ампул инъекционным раствором. Аппаратура. Способы освобождения капилляров от раствора. Аппаратура.

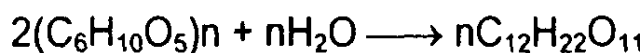
Практическое занятие №18 Спирты

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества спиртов

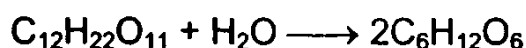
Теоретическая часть:

В медицинской и фармацевтической практике важное значение имеют одноатомный спирт этиловый и трехатомный спирт — глицерол (глицерин).

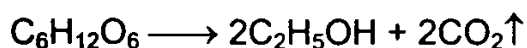
Спирт этиловый был известен еще в XIII в. как продукт, образующийся при брожении виноградного сока. Источником получения спирта, применяемого для медицинских целей, служит растительное сырье, в котором содержится сахар или крахмал (соки плодов, картофель, рожь, пшеница и т. д.). Процесс получения этилового спирта из сырья, содержащего крахмал, заключается в том, что сырье измельчают и запаривают перегретым паром при 140 — 150°C до образования густой массы в виде клейстера. К охлажденной до 60 °С массе добавляют *солод* — измельченные проросшие зерна ячменя, содержащие фермент *амилазу*. *Амилаза* катализирует процесс образования мальтозы из крахмала:



Добавление дрожжей, содержащих фермент *мальтазу*, приводит к образованию глюкозы:



Брожение (до 2-3 суток) завершается при 30-35°C с участием фермента *зимазы*, также находящегося в дрожжах. Теоретический выход определяется по уравнению реакции:

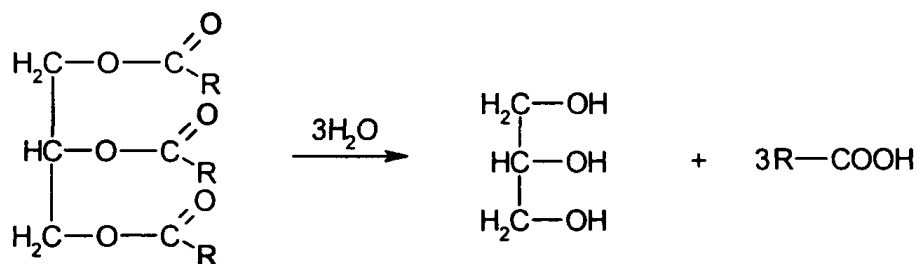


Практический выход 90-93%.

Для сырья, содержащего сахар, достаточны только две стадии получения спирта с участием ферментов *мальтазы* и *зимазы*. Окончание этого процесса останавливают по прекращению выделения диоксида углерода. В результате брожения получают так называемую бражку, в которой содержится 14-18% спирта. Ее подвергают ректификации до образования

вначале 70%-ного, а затем 96%-ного спирта-сырца. Он содержит примеси побочных веществ, получающихся при брожении, — метилглиоксаль CH_3COCOH , пировиноградную кислоту CH_3COCOOH , ацетальдегид CH_3COH , глицерол, метанол CH_3OH , другие спирты $\text{C}_3\text{-C}_5$, сложные эфиры. Очистку от примесей производят с помощью активированного угля.

Глицерол получают омылением жиров. Этот способ был предложен Шееле в 1779 г.:



В присутствии щелочей или катализаторов образуются глицерол и высокомолекулярные жирные кислоты. Глицерол высокой степени чистоты и практически со 100%-ным выходом получают способом, разработанным инженерами П. В. Науменко, М.В.Иродовым и П. И. Чуковым. Процесс проводят при нагревании жира в автоклаве с одновременной подачей перегретого пара при давлении 2200 кПа и температуре 220°C. В этих условиях расщепление жиров происходит без катализатора.

Имеются фармакопейные статьи на спирт этиловый: одна на спирт этиловый 95%-ный, вторая на спирт этиловый 90, 70 и 40%-ный и ФС на глицерол. Спирт этиловый и глицерол — жидкие вещества, отличающиеся по плотности, температуре кипения, вкусу и запаху.

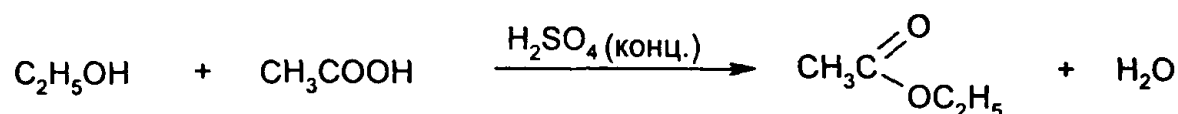
Свойства спиртов

Лекарственное вещество	Описание	Объемная доля, %	Т. кип., °C	Плотность, г/см ³
Spiritusaehtylicus95% — спирт этиловый 95%-ный	Прозрачная, бесцветная подвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим	95-96	78	0,812-0,808

	вкусом			
Spiritusaehtylicus 90, 70 et 40% — спирт этиловый 90, 70 и 40%-ный	Прозрачная, бесцветная жидкость с характерным спиртовым запахом.	90-91 70-71 39,5-40,5		0,830-0,826 0,886-0,883 0,949-0,947
Glycerol — глицерол (Глицерин)	Прозрачная, бесцветная сиропообразная жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции. Гигроскопичен	88-91	290	1,223-1,233

Спирт этиловый 95%-ный легко воспламеняется и горит синеватым слабо светящимся бездымным пламенем. Спирт этиловый смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицеролом. Глицерол смешивается с водой и этанолом, но практически нерастворим в жирных маслах и очень мало растворим в эфире.

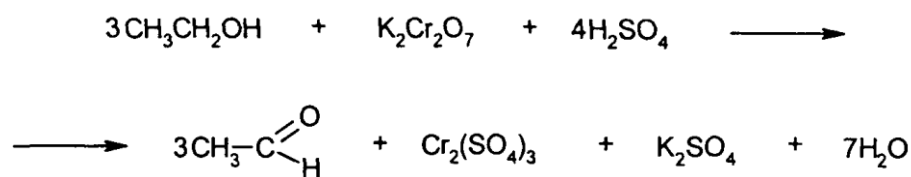
Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой:



Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа (жёлтый осадок с характерным запахом):



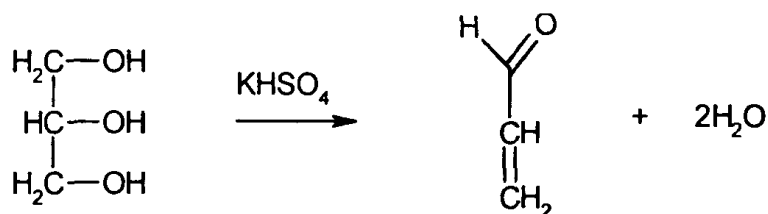
Этанол идентифицируют цветной реакцией с раствором дихромата калия. В присутствии серной кислоты происходит образование солей хрома (III), имеющих зеленое окрашивание, и появляется запах ацетальдегида:



Ацетальдегид образуется также при окислении этанола перманганатом калия в сернокислой среде. Если пробирку с реакционной смесью накрыть фильтровальной бумагой, смоченной раствором нитропруссид

натрия и пиперидином, то выделяющийся ацетальдегид приведет к появлению синего пятна.

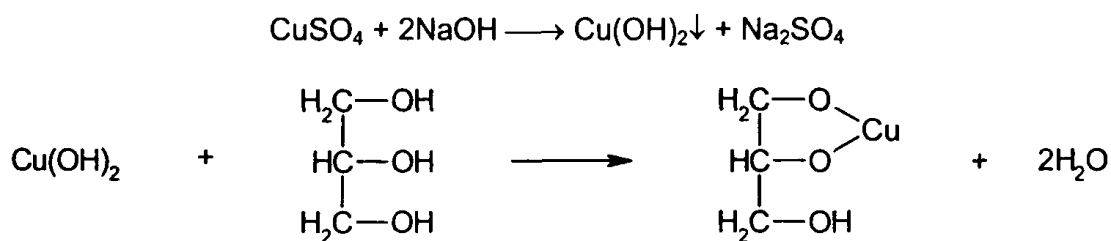
Подлинность глицерола устанавливают по образованию непредельного альдегида — акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, гидросульфата калия):



Акролеин имеет неприятный раздражающий запах.

Выделяющийся акролеин, как и ацетальдегид, можно обнаружить с помощью цветных реакций на альдегиды. Реактивами смачивают фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку с реакционной смесью. Такими реактивами могут быть раствор нитропруссид натрия в присутствии пиридина (синее окрашивание) или фуксинсернистая кислота (красное окрашивание), реактив Несслера (черное окрашивание). Образование акролеина происходит также при нагревании смеси глицерола с борной кислотой.

Открывают глицерол с помощью реакции образования глицерата меди. Смешивают предварительно 5%-ный раствор сульфата меди с раствором гидроксида натрия. К выпавшему голубому осадку гидроксида меди прибавляют несколько капель глицерола. Осадок растворяется с образованием тёмно-синего раствора глицерата меди, не изменяющегося при кипячении:

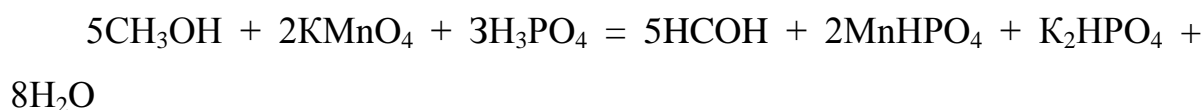


МФ рекомендует для установления подлинности глицерола цветную реакцию с бихроматом калия. При насаивании его раствора на смесь

глицерола с азотной кислотой, на границе слоев жидкостей появляется голубое кольцо не диффундирующее в нижний слой.

Спирт этиловый и глицерол могут содержать примеси различных веществ, образовавшихся в процессе производства или хранения. Поэтому спирт этиловый подвергают проверке на содержание примесей восстанавливающих веществ, органических оснований, альдегидов, сивушных масел, дубильных и других экстрактивных веществ, метилового спирта, фурфурола. Примесь метилового спирта и других летучих примесей определяют методом ГЖХ на приборе с пламенно-ионизационным детектором, используя в качестве внутреннего стандарта уксусный альдегид. Площадь пика метанола не должна превышать площадь пика стандарта более чем в три раза (не более 0,02%), а остальных пиков — не более 0,005%. Для определения метанола в этаноле использован метод ЯМР-спектроскопии. Способ основан на измерении соотношения величины сигналов ^1H протонов метильной группы метанола относительно сигнала ^{13}C углерода этанола.

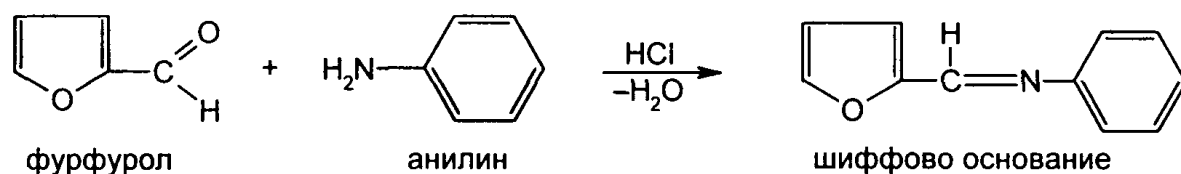
Примесь метанола можно обнаружить химическим методом, используя реакцию окисления перманганатом калия (МФ):



Образовавшийся формальдегид открывают с помощью хромотроповой кислоты (реакция должна быть отрицательной).

Восстанавливающие вещества обнаруживают по степени обесцвечивания 0,02% раствора перманганата калия (сравнение с эталоном). Допустимое содержание примеси альдегидов устанавливают по величине оптической плотности окраски продукта взаимодействия с фуксинсернистой кислотой при длине волны 536 нм (не более 0,25).

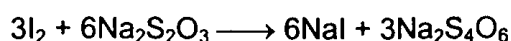
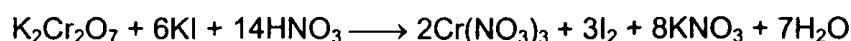
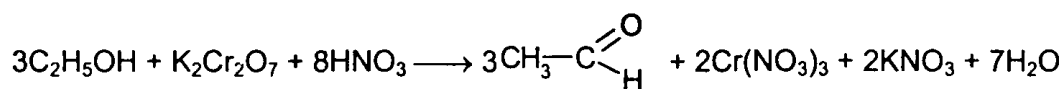
Фурфурол (продукт разложения целлюлозы) обнаруживают по цветной реакции с анилином в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты (розовое окрашивание). Образуется *шиффово основание*:



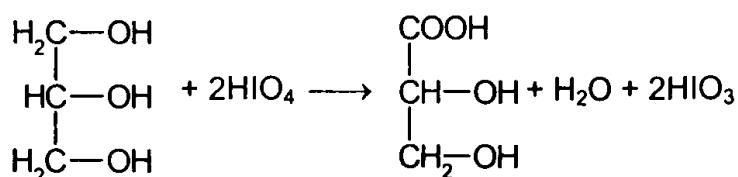
При оценке чистоты глицерола устанавливают кислотность и щёлочность, содержание воды (11,5-15,5%), эфирное число (не более 0,65), примеси акролеина и других восстанавливающих, а также легко обугливающих органических веществ.

Количественное содержание спирта этилового определяют с помощью ареометра или спиртометра, а в жидких лекарственных формах, в соответствии с требованиями ГФ XI (вып. 1, с.26) — по плотности отгон или по температуре кипения водно-спиртовых смесей. В последние годы для этой цели все шире используют методы ГЖХ и ВЭЖХ.

Количественное содержание спирта этилового определяют также химическим методом, основанным на окислении спирта до ацетальдегида с помощью 0,1 М раствора дихромата калия. Избыток последнего устанавливают иодометрическим методом (индикатор — крахмал):



ФС рекомендует выполнять количественное определение глицерола путём его окисления йодной кислотой до образования глицериновой кислоты (выдерживают 10 мин в защищенном от света месте). Образовавшуюся йодноватую кислоту определяют методом иодометрии после добавления иодида калия и серной кислоты:



12. Способы наполнения ампул инъекционным раствором. Аппаратура. Способы освобождения капилляров от раствора. Аппаратура.

13. Запайка ампул и проверка качества запайки. Способы и оборудование.

14. Номенклатура инъекционных растворов лекарственных веществ, требующих специальной очистки. Номенклатура лекарственных веществ, к чистоте которых предъявляются повышенные требования. Основные способы очистки их растворов.

15. Особенности технологии растворов кальция хлорида, магния сульфата, кальция глюконата, глюкозы, желатина для инъекций.

16. Стерилизация. Методы и основные способы стерилизации. Аппаратура.

17. Механическая стерилизация или стерилизующее фильтрование. Применяемое оборудование.

18. Физическая стерилизация (термическая, УФ-лучами, радиационная и др.), области их применения, режимы проведения, аппаратура.

19. Химическая стерилизация. Вещества, применяемые для газовой стерилизации растворов и изделий медицинского назначения. Введение консервантов в лекарственные формы.

20. Стадия "Стерилизация ампулированных растворов". Способы стерилизации растворов в ампулах и флаконах, режимы их проведения. Аппараты.

Повышенный уровень

21. Бракераж ампулированных растворов.

22. Оценка качества ампулированных растворов: основные показатели. Понятие о стерильной серии. Методы и способы оценки качества. Применяемые приборы.

23. Эtiquетировка ампул. Эtiquетировочная машина Симховича. Упаковка ампул, применяемые машины и автоматы. Их устройство и принцип

работы.

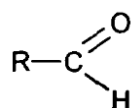
24. Неводные растворители и соразтворители, их номенклатура, свойства, требования, предъявляемые к ним.

Практическое занятие №19 Альдегиды и их производные

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества альдегидов и их производных

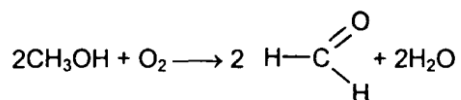
Теоретическая часть:

Альдегиды представляют собой производные углеводородов с общей формулой



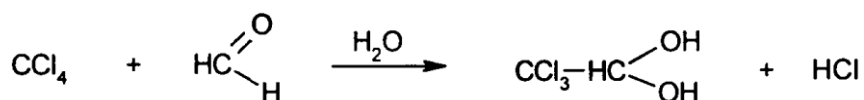
В медицинской практике применяют раствор формальдегида (формалин) и хлоралгидрат. Синтезируют альдегиды окислением первичных спиртов.

Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха. Смесь паров метилового спирта и воздуха пропускают через нагретые до 500-600°C трубки, наполненные катализатором (медь, серебро, кокс):

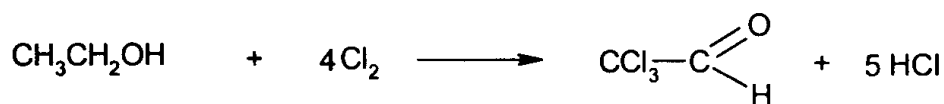


После охлаждения формальдегид (бесцветный газ с острым запахом) растворяют в воде до получения 36,5-37,5%-ного водного раствора, который называют *формалином*.

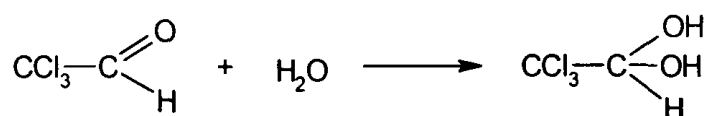
Один из способов получения хлоралгидрата основан на взаимодействии тетрахлорметана с формальдегидом при пропускании их паров над тонкоизмельчёнными металлами (медь):



Хлоралгидрат может быть получен электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии хлоридов натрия и калия. Электролиз приводит к образованию хлора (анод) и водорода (катод). Хлор, взаимодействуя с этанолом в щелочной среде, превращает его через ряд промежуточных продуктов в хлораль:



Полученный хлораль — жидкость (т. кип. 97,7 °С), активно взаимодействует с водой, образуя кристаллическое вещество — хлоралгидрат. Для получения лекарственного вещества гидратацию осуществляют при взаимодействии 100 ч. хлорала с 12,2 ч. воды:

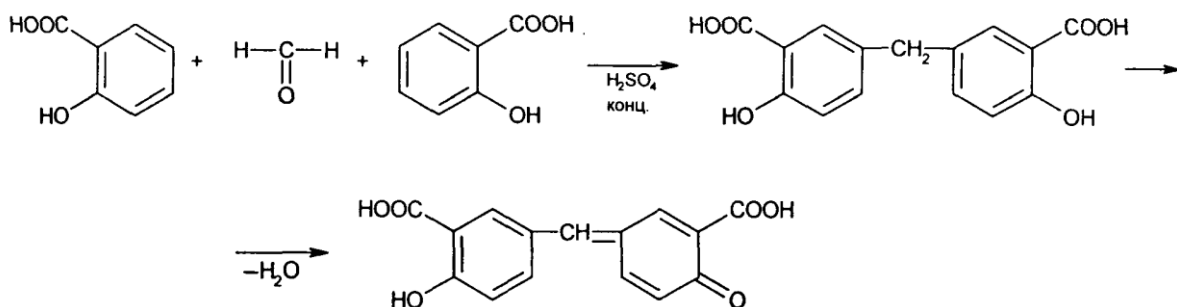


Один из применяемых в медицине альдегидов представляет собой водный раствор формальдегида, а другой — кристаллическое лекарственное вещество — хлоралгидрат. Оба имеют своеобразный острый запах. Хлоралгидрат образует с рядом веществ эвтектические смеси.

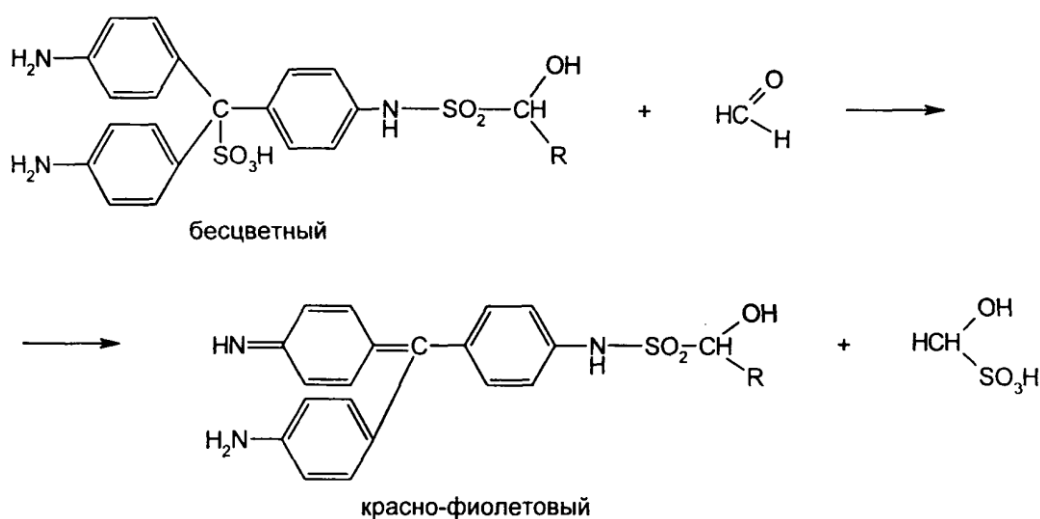
Хлоралгидрат очень легко растворим в воде, этаноле и эфире, легко растворим в хлороформе. Раствор формальдегида смешивается с водой и этанолом.

Для идентификации альдегидов широко используются цветные реакции с аминами и фенолами. Образующиеся продукты конденсации, имеют различную окраску, зависящую от структуры как альдегида, так и реагента. Поэтому альдегиды широко используют в качестве реактивов на производные фенолов и аминов.

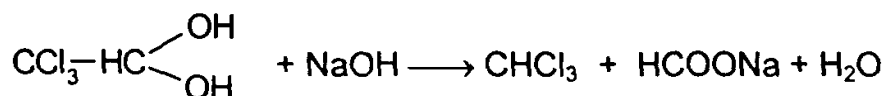
Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ФС рекомендует для этого использовать салициловую кислоту (появляется красное окрашивание). Образующееся окрашенное соединение называется *ауриновым (арилметановым) красителем*. Оно имеет *парахиноидную* структуру:



Формальдегид дает положительную реакцию с фуксинсернистой кислотой. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, так как формальдегид связывает сернистую кислоту и переводит краситель в хиноидную структуру:



Подлинность хлоралгидрата можно установить по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия (при комнатной температуре):

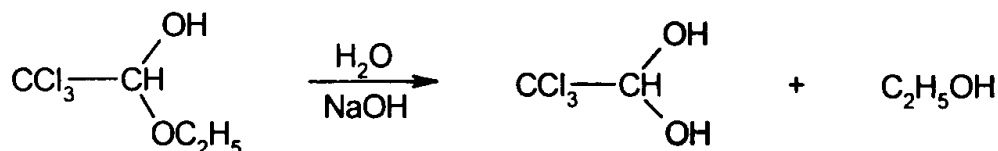


Выделившийся хлороформ обнаруживают по запаху, по помутнению жидкости или с помощью цветных реакций.

Эту же реакцию ФС рекомендует для количественного определения хлоралгидрата. Навеску растворяют в избытке 0,1 М раствора гидроксида натрия, перемешивают и через 2 мин оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).

за формальдегида в результате его окисления. ФС допускает содержание примеси муравьиной кислоты не более 0,2%.

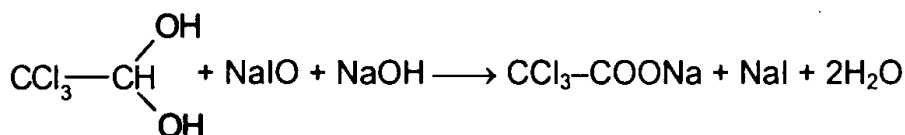
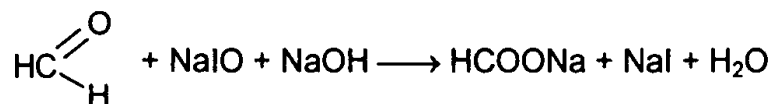
Примесь в хлоралгидрате может быть промежуточный продукт синтеза — трихлорполуацеталь (хлор алаколюлят), который обнаруживают по образованию йодоформа в щелочной среде при действии иодом:



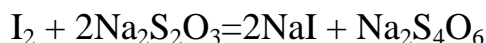
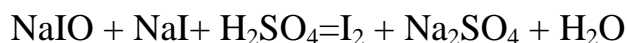
Количественное определение формальдегида в растворе и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов иодом в щелочной среде. Иод при этом образует гипоиодит (сильный окислитель):



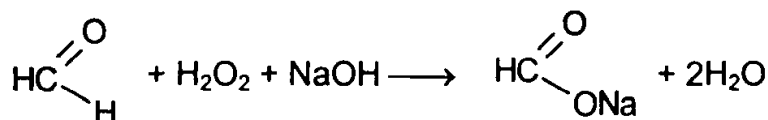
Гипоиодит окисляет альдегиды до кислот:



Затем добавляют избыток серной кислоты, непрореагировавший гипоиодит превращается в иод, который оттитровывают тиосульфатом натрия:

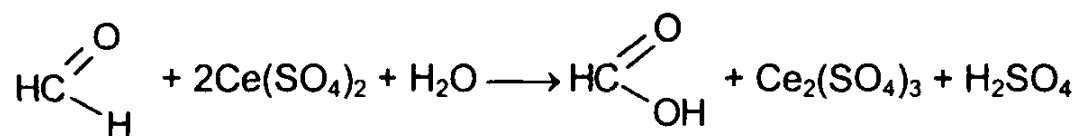


Аналогичный химический процесс происходит при окислении формальдегида пероксидом водорода в щелочной среде:



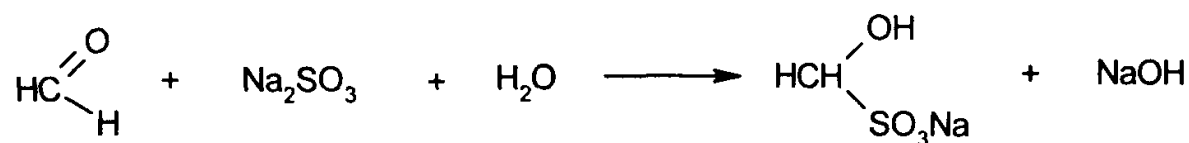
Эту реакцию используют для определения формальдегида. Окисление должно проводиться в присутствии точно отмеренного количества 1,0 М раствора гидроксида натрия. Эквивалентное его количество расходуется на нейтрализацию образующейся муравьиной кислоты, а избыток оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты.

Окисление происходит и при цериметрическом определении формальдегида. Действуют избытком титрованного раствора сульфата церия (IV):



Избыток его оттитровывают раствором соли Мора

Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия. Выделяется эквивалентное количество гидроксида натрия:



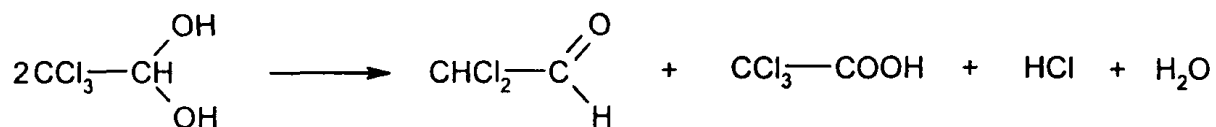
Его оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты. В условиях аптеки формальдегид в растворах определяют также рефрактометрическим методом, а в лабораторных условиях — методом ВЭЖХ.

Раствор формальдегида следует хранить в хорошо закрытых склянках при температуре не ниже +9°C. При более низкой температуре происходит полимеризация с образованием параформа (параформальдегида) $(\text{CH}_2\text{O})_n$ — твердого белого вещества. Для предохранения от полимеризации к раствору добавляют до 1% метилового спирта.

Подобно формальдегиду хлораль постепенно полимеризуется в белую аморфную массу (парахлораль), нерастворимую в воде, разбавленных кислотах, органических растворителях.

Хлоралгидрат хранят по списку Б в сухом прохладном месте, в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света, так как он гигро-

скопичен (особенно при повышенной влажности) и медленно улетучивается на воздухе. В водных растворах и на свету хлоралгидрат разлагается с образованием дихлоруксусного альдегида и трихлоруксусной кислоты:

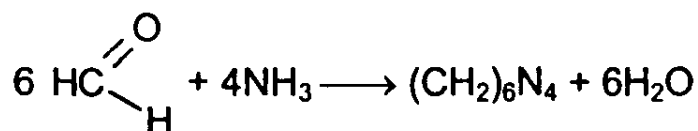


Раствор формальдегида применяют наружно как антисептическое средство в виде 0,5-1 %-ных растворов для дезинфекции рук, кожи, инструментов. Хлоралгидрат в дозах 0,2-0,5 г на прием оказывает успокаивающее, а в дозах 0,5-1,0 г снотворное и противосудорожное действие.

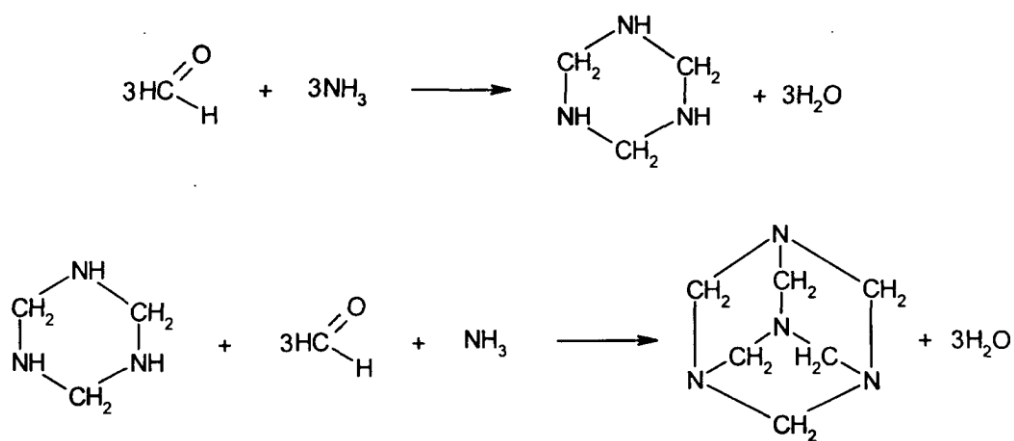
Гексаметилентетрамин (метенамин)

Гексаметилентетрамин синтезирован А.М.Бутлеровым из параформальдегида и аммиака в 1860 г., но медицинское применение нашел только в 1895 г. Он представляет собой продукт конденсации формальдегида и аммиака. По химическому строению гексаметилентетрамин может быть отнесен к гетероциклическим соединениям, производным 1,3,5-триазина. Способы его испытаний и фармакологическое действие основаны на реакциях гидролиза, сопровождающихся образованием формальдегида. Поэтому гексаметилентетрамин рассматривают вместе с другими альдегидами. В современной номенклатуре лекарственных веществ он известен как метенамин.

Источником получения метенамина (гексаметилентетрамина) служит раствор формальдегида. Его смешивают с избытком 25%-ного раствора аммиака и упаривают в вакууме при 40-50°C:



Синтез метенамина состоит из двух стадий. Вначале происходит конденсация трех молекул формальдегида и трех молекул аммиака с образованием трииминопроизводного (гидрированного 1,3,5-триазина). Последнее затем конденсируется с тремя молекулами формальдегида и одной молекулой аммиака:



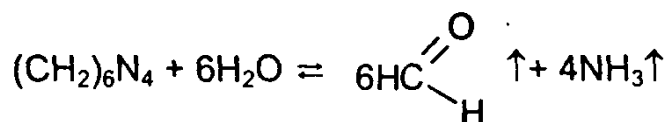
Для освобождения от примесей метенамина, применяемого в медицине, его подвергают дополнительной очистке активированным углем, кристаллизуют, выпаривая из водного раствора, и перекристаллизовывают из этанола.

Метенамин легко растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе, но очень мало растворим в эфире. Характерное его свойство — способность возгоняться без плавления. Он горюч и используется как «сухой спирт».

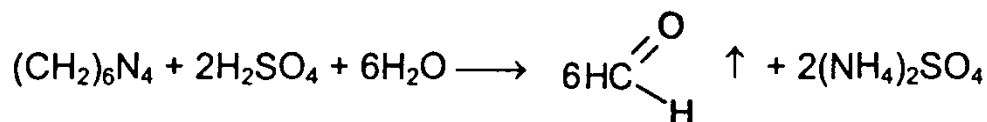
Для подтверждения подлинности сравнивают ИК-спектры поглощения испытуемого метенамина в области $4000\text{-}400\text{ см}^{-1}$ с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Подобно большинству гетероциклических азотсодержащих соединений, метенамин из растворов осаждается пикриновой кислотой (желтый осадок); раствором иода в растворе иодида калия (красно-бурый осадок); бромной водой (оранжево-желтый осадок). Эти реакции используют для его идентификации. Метенамин осаждает из растворов ионы железа (III), алюминия, хрома (III), титана (IV).

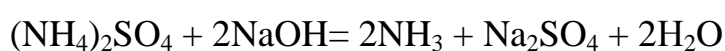
Метенамин устойчив к действию щелочей, а его растворы в воде довольно легко (особенно при нагревании) гидролизуются с образованием исходных продуктов синтеза:



Реакция гидролиза ускоряется в кислой среде. Образующийся формальдегид можно обнаружить различными реактивами (например, салициловой кислотой, хромотроповой кислотой и т.д.). Реакцию гидролиза в кислой среде ФС рекомендует для испытания на подлинность:

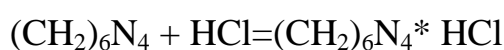


Идентифицируют метенамин по запаху выделяющегося формальдегида при нагревании с разведенной серной кислотой. Если затем добавить избыток щелочи и вновь нагреть, то появляется запах аммиака:



Процесс гидролиза в кислой среде протекает количественно, поэтому данная реакция рекомендована ФС для определения метенамина. С этой целью навеску метенамина кипятят с избытком 0,1 М раствора серной кислоты. Избыток кислоты оттитровывают 0,1 М раствором щелочи (индикатор метиловый красный).

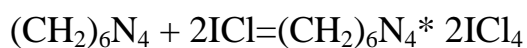
Метенамин ввиду наличия в его молекуле четырех атомов азота имеет в водных растворах щелочную реакцию. Поэтому количественное определение можно также выполнить методом кислотно-основного титрования, без реакции гидролиза. Образуются малоустойчивые соли:



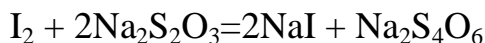
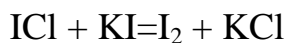
В качестве индикатора используют смесь метилового оранжевого и метиленового синего.

Метенамин может быть количественно определен иодометрическим методом, поскольку образует с иодом малорастворимый полииодид. Однако он частично растворяется в растворе иодида калия. Это ограничивает применение данного метода, так как требует приготовления титранта с меньшим содержанием иодидов.

Более широко применим иодхлорометрический метод, основанный на образовании нерастворимого в воде комплексного соединения метенамина с иодмоноклоридом:



Определение выполняют обратным иодхлорометрическим методом. После отфильтровывания образовавшегося комплекса избыток иодмонохлорида титруют в присутствии иодида калия:



Метенамин хранят в хорошо укупоренной таре при температуре не выше 20°C, учитывая его способность возгоняться. Поскольку он в растворах легко гидролизуеться, их нельзя стерилизовать.

Применяют метенамин как антисептическое средство внутрь по 0,5-1,0 г и внутривенно по 5-10 мл 40%-ного раствора.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Номенклатура и особенности технологии масляных растворов для инъекций. Способы наполнения ампул вязкими растворами.
2. Номенклатура и особенности технологии эмульсий, масляных и водных суспензий для инъекций.
3. Лиофилизированные препараты для инъекций. Их преимущества и недостатки. Номенклатура. Особенности технологии.
4. Инфузионные растворы. Их классификация. Требования, предъявляемые к ним. Номенклатура. Особенности их технологии.
5. Лекарственные формы для глаз. Классификация.
6. Глазные капли (растворы, эмульсии, суспензии). Требования к ним. Особенности их технологии в заводских условиях. Стабилизация и изотонирование глазных капель. Номенклатура. Формы выпуска.
7. Глазные мази. Требования к глазным основам. Особенности технологии номенклатура глазных мазей заводского производства. Их упаковка.
8. Глазные лекарственные пленки (ГЛП). Преимущества ГЛП. Особенности технологии. Газовая стерилизация. Номенклатура ГЛП. Их упаковка.

9. Перспективы развития технологии стерильных лекарственных форм. Повышение стабильности и увеличение сроков годности.

Повышенный уровень

1. Дайте определение мазей как лекарственной формы. Каковы преимущества и недостатки мазей? Как мази классифицируются? Какие требования к ним предъявляются?

2. Какие группы вспомогательных веществ используют в промышленном производстве мазей? Какие ПАВ используют для получения мазевых основ и мазей?

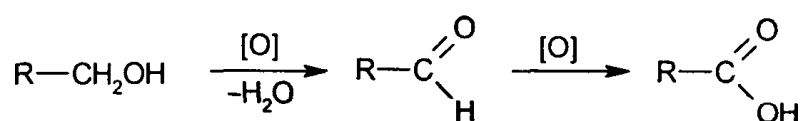
3. Как классифицируются мазевые основы? Дайте их номенклатуру и краткую характеристику.

Практическое занятие №20 Карбоновые кислоты и их соли.

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества карбоновых кислот и их солей.

Теоретическая часть:

Карбоновые кислоты алифатического ряда представляют собой производные углеводородов, у которых один атом водорода замещен карбоксильной группой. Эту группу соединений можно также рассматривать как конечный продукт процесса окисления спиртов, не связанного с разрушением углеродной цепи:

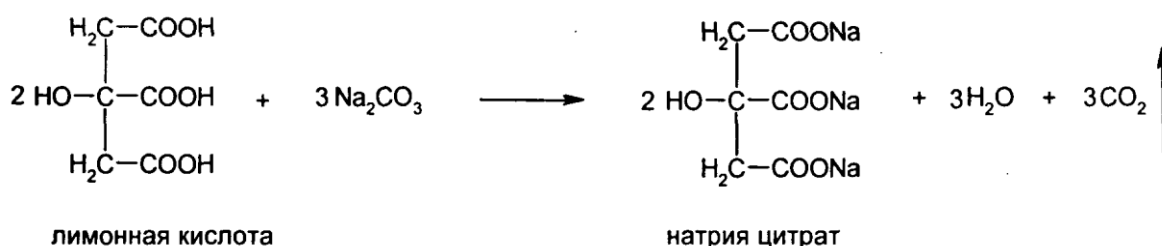


В медицинской практике используют соли карбоновых кислот: калия ацетат, кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат, натрия вальпроат.

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия:



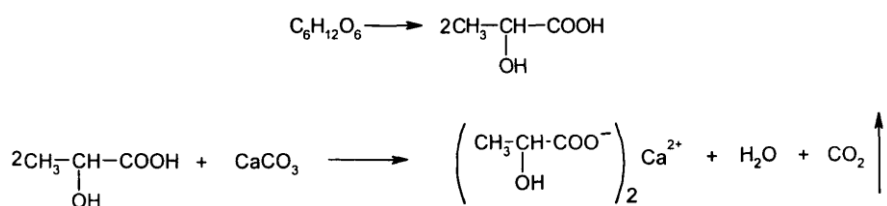
Для получения натрия цитрата нейтрализуют (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты:



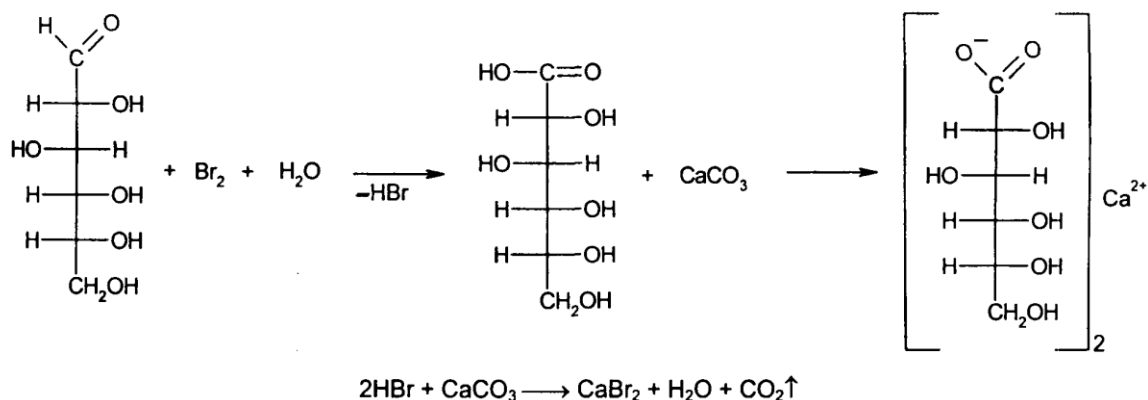
Для очистки от примесей натрия цитрат перекристаллизовывают из этанола.

Кальциевые соли молочной и глюконовой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Молочная кислота образуется в результате брожения глюкозы (или других сахаристых веществ). Процесс происходит под влиянием культур молочнокислых бактерий при

35-45°C. Образующуюся молочную кислоту нейтрализуют, добавляя карбонат кальция:



Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция. При электролизе бромида кальция на аноде выделяется свободный бром, который окисляет глюкозу до глюконовой кислоты. Глюконовая и бромоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Образующийся бромид кальция вновь подвергают электролизу. Общая схема происходящего процесса может быть выражена в виде следующих уравнений химических реакций:



Сравнительные данные о физических свойствах солей карбоновых кислот указывают на то, что они представляют собой белые кристаллические вещества, гигроскопичные (калия ацетат) или выветривающиеся на воздухе (кальция лактат, натрия цитрат) ввиду наличия кристаллизационной воды. Соли уксусной и лимонной кислот имеют солоноватый вкус, а калия ацетат — слабый запах уксусной кислоты. Соли щелочных металлов (калия ацетат, натрия вальпроат и натрия цитрат) легко растворимы в воде.

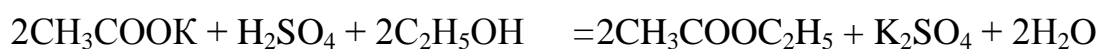
Кальциевые соли медленно растворимы в воде, но в кипящей воде их растворимость значительно улучшается (кроме цитрата кальция). В

этаноле растворим калия ацетат, легко растворим натрия вальпроат. Остальные соли в этаноле практически нерастворимы.

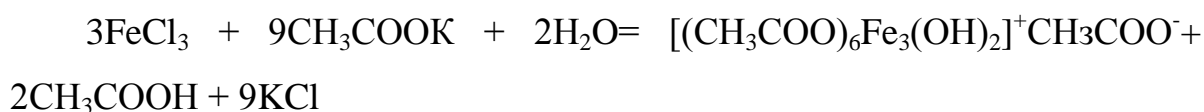
Для испытания подлинности ФС рекомендуют использовать ИК-спектры лекарственных веществ, которые должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к ФС рисунков спектров.

С помощью соответствующих аналитических реакций устанавливают в растворах солей карбоновых кислот наличие ионов калия, натрия и кальция.

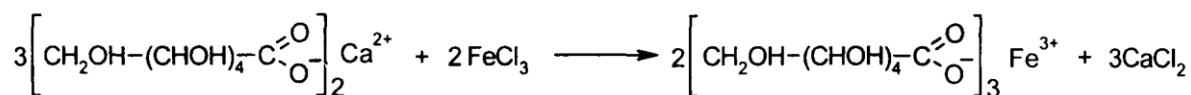
Ацетат-ион в калия ацетате обнаруживают реакцией образования сложного эфира при взаимодействии с этиловым спиртом и концентрированной серной кислотой. Этилацетат имеет характерный фруктовый запах:



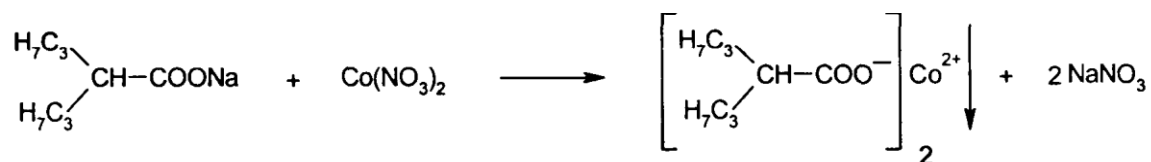
Ацетат-ион в нейтральных растворах образует с хлоридом железа (III) соединения, окрашенные в интенсивно-красный или буро-красный цвет:



Анион глюконовой кислоты приобретает в тех же условиях светло-зеленое окрашивание.



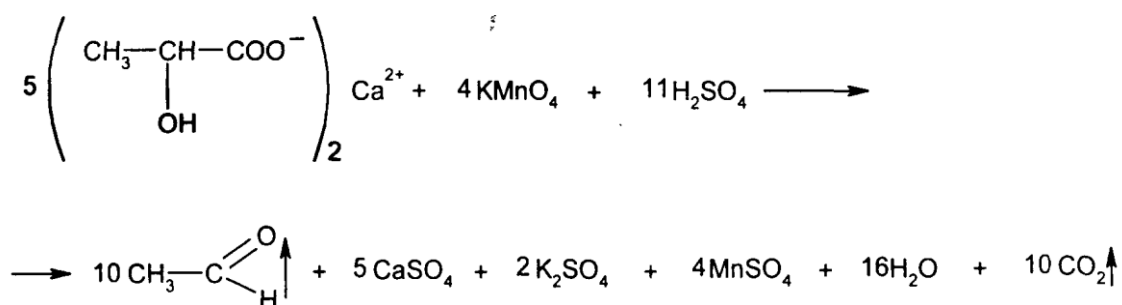
Натрия вальпроат, взаимодействуя с раствором нитрата кобальта, образует пурпурный осадок вальпроата кобальта, растворимый в тетрахлорметане (четырёххлористом углероде):



Для обнаружения глюконат-иона используют также реакцию образования фенилгидрида глюконовой кислоты, температура плавления которого около 200°C. Испытание выполняют, нагревая кальция глюконат на водяной бане в течение 30 мин со свежеперегранным фенилгидразином и

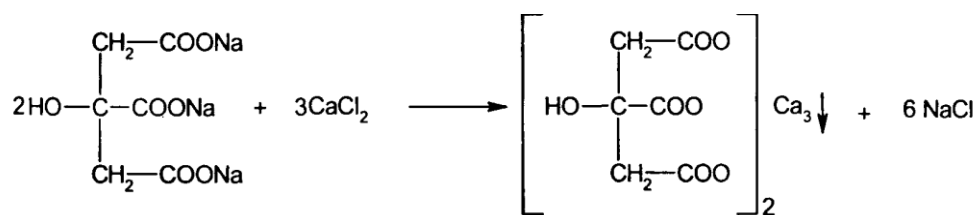
ледяной уксусной кислотой. Для более быстрой кристаллизации потирают стеклянной палочкой внутреннюю часть пробирки. Кальция глюконат восстанавливает нитрат серебра при нагревании в нейтральном растворе. В кислой среде и в присутствии аммиака восстановления не происходит.

Лактатион идентифицируют разложением перманганатом калия в кислой среде. Образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах:



Образовавшийся ацетальдегид можно также обнаружить в парах по почернению полоски фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера, или по образованию синего пятна на полоске бумаги, смоченной смесью раствора нитропруссид натрия и пиперидина.

Испытание подлинности цитрат-иона основано на образовании цитрата кальция. Характерное свойство этой соли — уменьшение растворимости при нагревании раствора. Поэтому после добавления хлорида кальция раствор остается прозрачным, а при последующем кипячении выпадает белый осадок:



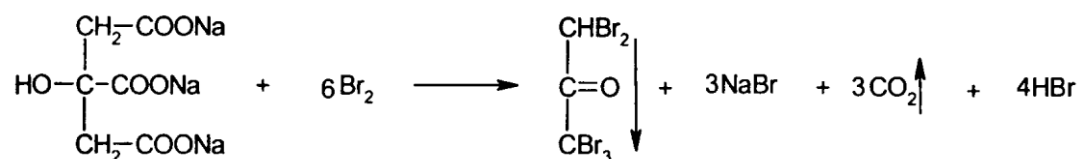
Выпавший осадок растворим в хлороводородной кислоте. Цитрат (гидроцитрат)-ион можно обнаружить действием раствора ванилина в концентрированной серной кислоте. После нагревания на водяной бане в течение 5 мин и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание.

При нагревании натрия цитрата с уксусным ангидридом и пиридином или несколькими кристаллами никотиновой кислоты появляется

карминово-красное окрашивание. Винная кислота и ее соли в этих условиях приобретают зеленую окраску.

При сплавлении цитратов с мочевиной или резорцином образуются флуоресцирующие продукты.

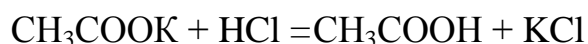
Прибавление к натрия цитрату бромной воды и нескольких капель разведенной азотной кислоты приводит к образованию белого кристаллического осадка пентабромацетона:



Эту химическую реакцию используют для гравиметрического определения натрия цитрата.

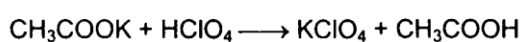
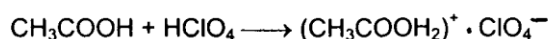
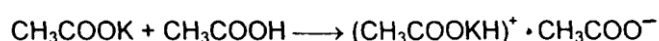
Учитывая, что способы получения солей карбоновых кислот основаны на взаимодействии карбоновых кислот с карбонатами, при испытании на чистоту устанавливают пределы кислотности или щелочности. Для выполнения испытаний используют определение pH растворов, титрование со специально подобранными индикаторами.

Количественно соли щелочных металлов можно определить методом кислотно-основного титрования. Калия ацетат, представляющий собой соль сильного основания и слабой кислоты, титруют в водной среде раствором хлороводородной кислоты:



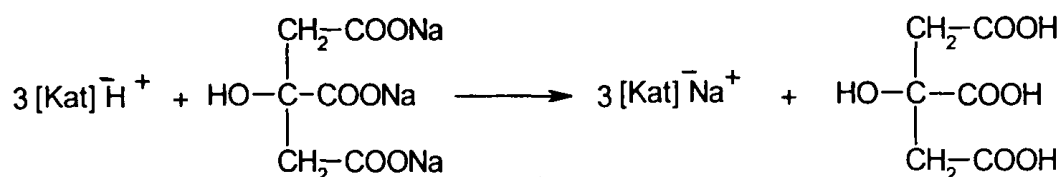
Индикатором служит раствор тропеолина (pH перехода 1,3-3,2).

ФС рекомендует проводить титрование калия ацетата в неводной среде. Навеску растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Аналогично в неводной среде определяют количественное содержание натрия цитрата и натрия вальпроата, используя в качестве индикатора 1-нафтолбензеин или кристаллический фиолетовый. Определить содержание натрия вальпроата можно в водной среде, титруя 0,5 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Натрия цитрат определяют, используя ионообменную хроматографию в сочетании с алкалометрией. Навеску натрия цитрата растворяют и пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме. Происходит обмен ионов:



Затем колонку промывают и фильтрат с промывными водами, содержащими лимонную кислоту, титруют 0,05 М раствором щелочи.

Метод обратного аргентометрического титрования натрия цитрата основан на образовании трудно растворимой трехзамещенной соли серебра:



К навеске натрия цитрата прибавляют в мерной колбе двойной избыток 0,1 М раствора нитрата серебра. Для уменьшения растворимости соли серебра в реакционную смесь добавляют этанол. Осадок отфильтровывают и избыток нитрата серебра титруют 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железоаммониевые квасцы).

Известен также куприметрический метод определения натрия цитрата, основанный на образовании медноцитратного комплексного соединения с сульфатом меди (II). Анализ выполняют в слабощелочной среде, которую создают с помощью гидрокарбоната натрия или оксида магния. Титруют 0,05 М раствором сульфата меди в присутствии индикаторной смеси мурексида до исчезновения фиолетового и появления зеленого окрашивания.

Кальциевые соли карбоновых кислот (кальция лактат и кальция глюконат) количественно определяют комплексометрическим методом. Методика идентична определению неорганических лекарственных веществ кальция.

Соли карбоновых кислот следует хранить в сухом месте в хорошо укупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат). Натрия вальпроат хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте при температуре до 25 °С в хорошо укупоренной таре (расплывается на воздухе).

Соли карбоновых кислот применяют в медицине для различных целей. Калия ацетат используют в качестве источников ионов калия (при гипокалиемии) и диуретического средства. Кислота вальпроевая и её натриевая соль составляют новую группу противосудорожных средств широкого спектра действия. Натрия цитрат применяют для консервации (предупреждения свертывания) крови в виде 4-5%-ного раствора. Кальция лактат и кальция глюконат используют как источники ионов кальция и в качестве антиаллергического средства.

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Дайте общую технологическую схему производства мазей: основные стадии и операции.
2. Какая аппаратура используется в производстве мазей для подготовки мазовой основы; гомогенизации мазей, их фасовки и упаковки? Какие виды упаковки применяются для упаковки мазей?
3. По каким показателям и по каким методикам стандартизуют мази? Какие приборы для этого используются?
4. Какие фармацевтические факторы оказывают влияние на скорость и степень высвобождения лек. веществ из гомогенных и гетерогенных мазей?

5. Каковы условия хранения мазей? Дайте номенклатуру мазей заводского производства.

6. Дайте определение линиментов как лекарственной формы. Как они классифицируются? Какова их номенклатура?

7. Какими способами получают суспензии и эмульсий на фармацевтических производствах? Какое оборудование при этом применяется?

8. Каковы устройство и принцип работы турбинных мешалок открытого и закрытого типа?

9. Каковы устройство и принцип работы коллоидных мельниц?

Повышенный уровень

1. Каковы устройство и принцип работы РПА (роторно-пульсационного аппарата)?

2. Каковы устройство и принцип работы ультразвуковых излучателей? В чем заключаются преимущества получения эмульсий и суспензий ультразвуковым диспергированием?

3. Как влияет степень дисперсности частиц на терапевтическую эффективность суспензий и эмульсий? Приведите примеры.

4. В чем состоят особенности приготовления суспензий и эмульсий для парентерального введения? Приведите примеры.

5. Какие изменения могут происходить с гетерогенными дисперсными системами при экстремальных температурах? Укажите условия хранения суспензий и эмульсий.

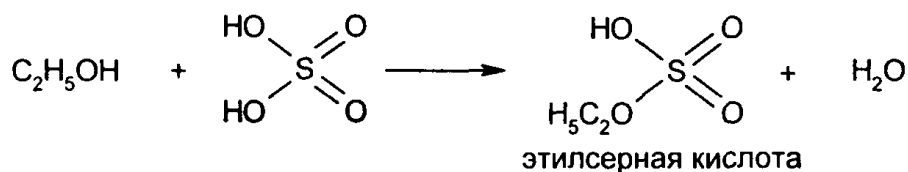
Практическое занятие №21 Простые эфиры

Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества простых эфиров

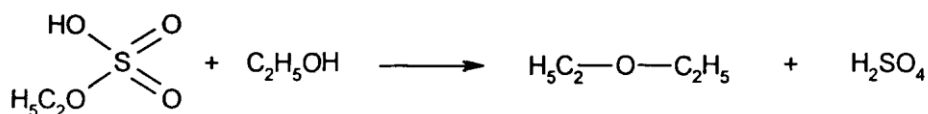
Теоретическая часть:

Простые эфиры (этеры) представляют собой кислородсодержащие органические соединения с общей формулой $R-O-R_i$.

В медицинской практике применяют лекарственные препараты диэтилового эфира: эфир медицинский и эфир для наркоза. Впервые диэтиловый эфир был получен в 1540 г. В.Кордусом, но затем это открытие было забыто и в XIX в. его «открыли» вновь (Сессюр в 1807 г. и Гей-Люссак в 1815 г.). Современный промышленный синтез диэтилового эфира проводят путём дегидратации при 135 °С этилового спирта под действием концентрированной серной кислоты в специальных аппаратах — *эфиризаторах*. Процесс идет в несколько стадий. Вначале образуется этилсерная кислота (этилсульфат):

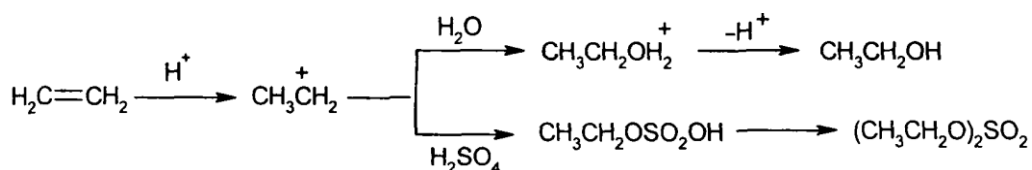


Этилсерная кислота взаимодействует с избытком этилового спирта, образуя диэтиловый эфир:



Полученный эфир отгоняют в приемник. Для получения максимального выхода необходимо поддерживать оптимальный температурный режим (130-140 °С).

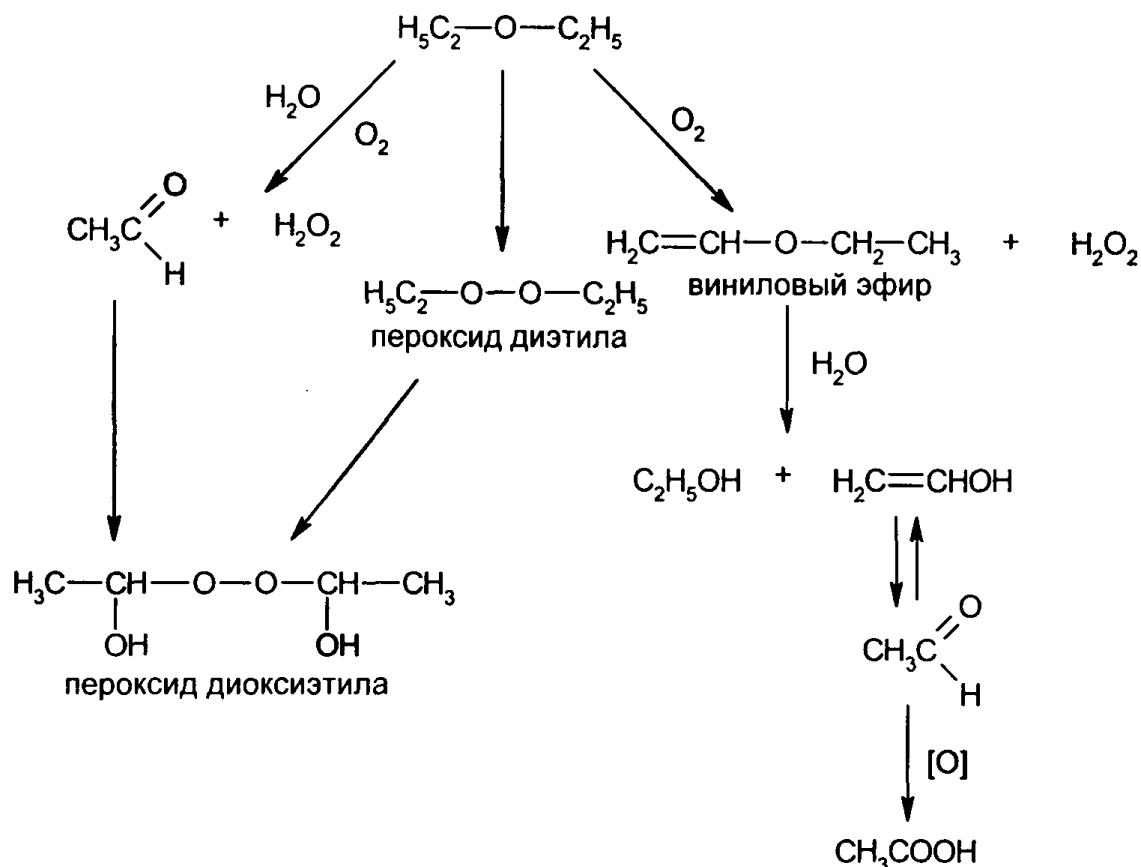
Более экономичным является получение диэтилового эфира из этилена одновременно с получением этилового спирта:



сиэтила, пероксид этилидена); *непредельные соединения* (этилен, виниловый спирт) и *альдегиды* (уксусный альдегид).

При хранении диэтилового эфира (особенно при несоблюдении условий хранения) под влиянием солнечного света, кислорода воздуха происходит образование аналогичных побочных продуктов:

Примерная схема образования побочных продуктов при хранении диэтилового эфира



Кроме того, эфир может содержать примеси воды и этилового спирта.

Для очистки от кислот и других примесей эфир промывают водой, высушивают безводным хлоридом кальция и подвергают фракционной перегонке над кристаллическим гидроксидом натрия, удаляя остатки влаги и спирта. Поскольку пероксиды могут служить причиной сильных взрывов, особую осторожность следует соблюдать при перегонке долго хранившегося диэтилового эфира. Из пероксидов самый взрывоопасный — пероксид этилидена. Для очистки от пероксидов перед фракционной перегонкой к

эфиру добавляют сульфат железа (II), который восстанавливает пероксид, окисляясь до сульфата железа (III).

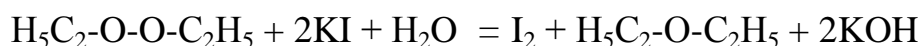
Дополнительную очистку эфира для наркоза проводят с помощью гидросульфита натрия и щелочного раствора перманганата калия, которые взаимодействуют с примесями непредельных соединений и альдегидов. Затем вновь промывают, сушат эфир и подвергают ректификации, отделяя фракцию, кипящую при 34-35°C.

Физические свойства лекарственных препаратов диэтилового эфира очень сходны. Они различаются по температуре кипения и по плотности (табл. 24.1), т.е. степенью чистоты. Оба лекарственных препарата растворимы в 12 ч. воды, смешиваются во всех соотношениях с этанолом, бензолом, петролейным эфиром, хлороформом, жирными и эфирными маслами.

При выполнении испытаний на лекарственные препараты диэтилового эфира, при хранении и работе с ними необходимо соблюдать правила техники безопасности. Особенно следует помнить об огнеопасности (не должно быть поблизости источников огня) и взрывоопасности паров эфира.

Прежде чем выполнять фармакопейный анализ, проводят испытание на наличие пероксидов в испытуемом лекарственном препарате диэтилового эфира. Если эти соединения обнаружены, то определение температуры кипения и нелетучего остатка проводить нельзя.

Наличие пероксидов в эфире медицинском и эфире для наркоза устанавливают по реакции с иодидами:



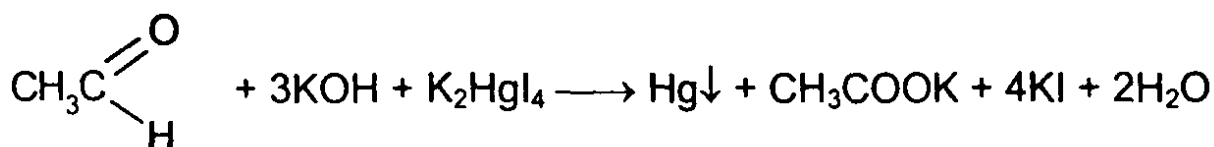
При визуальном наблюдении не должно быть пожелтения ни эфирного, ни водного слоев.

Подлинность лекарственных препаратов диэтилового эфира подтверждают по физическим константам: температуре кипения и плотности.

При испытании на чистоту в обоих лекарственных препаратах устанавливают отсутствие или допустимые пределы примесей, образующихся

при производстве и хранении. Примесь кислот определяют нейтрализацией водного извлечения. Примесь посторонних пахучих органических веществ (виниловый спирт и др.) устанавливают, выпаривая 10 мл эфира, который постепенно приливают на фильтровальную бумагу (не должно оставаться постороннего запаха). Нелетучие примеси определяют по массе остатка, полученного после выпаривания и высушивания (при 100-105 °С) 50 мл лекарственного препарата. Остаток не должен превышать 0,001 г. Примесь воды определяют методом Фишера. В эфире медицинском её допускается 0,5 г/100 мл, а в эфире для наркоза — не более 0,2%.

Примесь альдегидов определяют по реакции с реактивом Несслера:



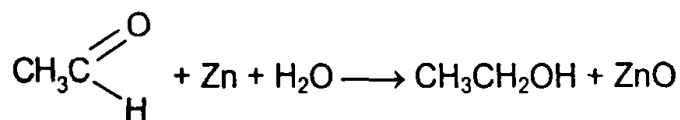
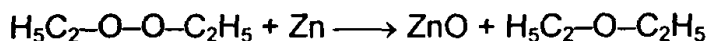
У эфира медицинского не допускается образования осадка. Может быть только помутнение нижнего слоя и желто-бурая окраска раствора. У эфира для наркоза допускается лишь слабая опалесценция, изменения окраски и помутнения реактива быть не должно.

Эфир для наркоза ввиду высокой степени чистоты должен иметь более узкие интервалы значений плотности и температуры кипения.

Оба лекарственных препарата относятся к списку Б. Эфир медицинский хранят в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня. Склянки закупоривают корковыми пробками с пергаментной подкладкой и заливают специальной цинк-желатиновой массой, нерастворимой в эфире, т. к. резиновые пробки разбухают от паров эфира, а стеклянные не создают должной герметичности.

Эфир для наркоза хранят в условиях, исключая воздействие кислорода воздуха и образование пероксидных соединений, которые могут стать причиной его самовоспламенения при комнатной температуре. Сразу же после получения и очистки эфир расфасовывают во флаконы оранжевого стекла вместимостью 150 мл. Закупоривают флаконы корковой пробкой,

под которую подкладывают металлическую фольгу, а поверх заливают специальной мастикой. Фольга (обычно цинковая) не только предохраняет корковую пробку от растворения, но и восстанавливает образующиеся примеси пероксидов и альдегидов:



По истечении каждых 6 мес. хранения эфир для наркоза подвергают контролю в соответствии с требованиями ФС.

Эфир медицинский применяют как растворитель для приготовления настоек, экстрактов, некоторых лекарственных форм для наружного применения, а также в фармацевтическом анализе. Эфир для наркоза используют очень ограниченно, так как в настоящее время для ингаляционного наркоза применяют менее токсичные вещества (азота закись, циклопропан, галотан).

В последние годы выпускается эфир для наркоза стабилизированный (*Aether pro narcosi stabilisatum*). Он представляет собой эфир для наркоза, стабилизированный антиоксидантом *n*-фенилендиамином. Содержание *n*-фенилендиамина определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 309 нм (не более 0,00015%). Упаковывают эфир для наркоза стабилизированный по 140 мл во флаконы из оранжевого стекла с винтовым горлом, которые герметично закрывают металлической кроненпробкой, а затем завинчивают колпачком из полиэтилена. Срок годности три года

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Какие ректальные лекарственные формы вы знаете? Дайте определение суппозиториям как лекарственной формы. Каковы их преимущества и недостатки? Каковы особенности их упаковки?

2. Как классифицируются суппозитории по применению? Каковы их

геометрические формы и размеры? Какова их масса?

3. Какие основы для суппозиторий применяются в заводском производстве? Как они классифицируются? Каковы их номенклатура? Каковы, требования, предъявляемые к ним?

4. Дайте общую технологическую схему производства суппозиторий: основные стадии и операции.

5. Каковы операции, технологическое оборудование и основные правила используются на стадии "Подготовка суппозиторной основы"?

Повышенный уровень

1. Как вводят каучук в пластырную массу. Какие еще вещества добавляют аналогичным способом?

2. Что такое коллодий и какие пластыри готовят на его основе?

3. При варке простого свинцового пластыря в реакционную массу необходимо добавлять воду. Какую воду добавляют и почему?

4. Какими преимуществами обладают жидкие пластыри в аэрозольной упаковке?

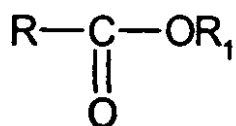
5. У аэрозоля для наружного применения размер частиц равен 1-8

Практическое занятие №22 Сложные эфиры арилалифатических кислот

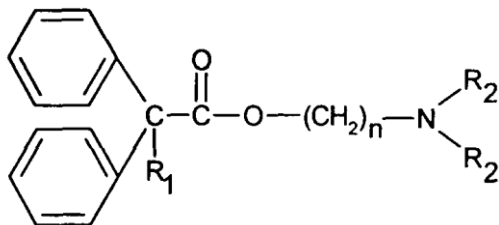
Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества сложных эфиров арилалифатических кислот

Теоретическая часть:

Сложные эфиры органических кислот (эстеры) — кислородсодержащие соединения, имеющие общую формулу



В медицинской практике применяют ряд сложных эфиров диарилалифатических кислот и диалкиламиноалканолов, имеющих общую формулу

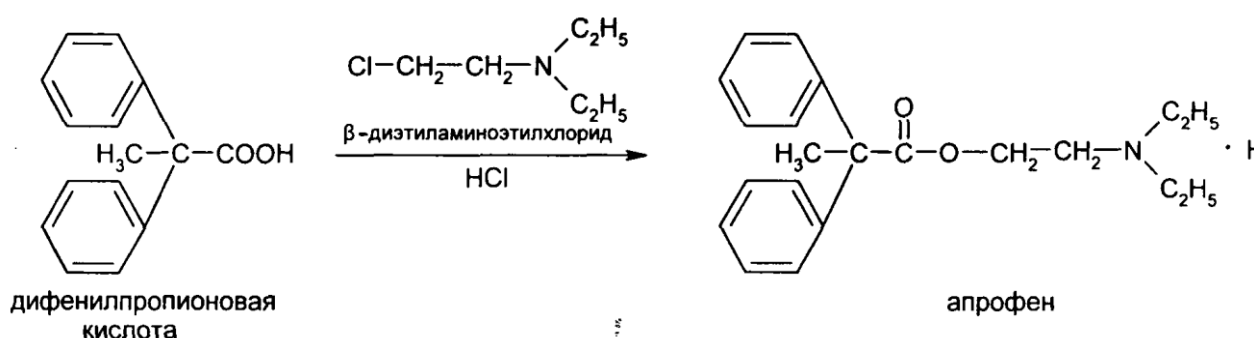


где $\text{R}_1 = -\text{H}, -\text{CH}_3, -\text{OH}$; $\text{R}_2 = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_3\text{H}_7$.

Большинство из них представляют собой производные дифенилуксусной, дифенилпропионовой, бензиловой кислот.

Эфиром дифенилпропионовой кислоты является апрофен.

Синтез его можно осуществить следующим образом:



Апрофен — кристаллическое вещество, легко растворимое в воде, этаноле и хлороформе.

Подлинность апрофена можно установить цветной реакцией с концентрированной серной кислотой (образование зелено-жёлтой окраски).

Устанавливают подлинность апрофена также реакцией, подтверждающей наличие в молекуле метильной группы, связанной с третичным атомом азота. Для этого апрофен разрушают кипячением с раствором дихромата калия в концентрированной серной кислоте, а в парах помещают фильтровальную бумагу, смоченную раствором нитропруссид натрия и пиперидина. Выделяющийся альдегид образует с реактивом синее окрашивание.

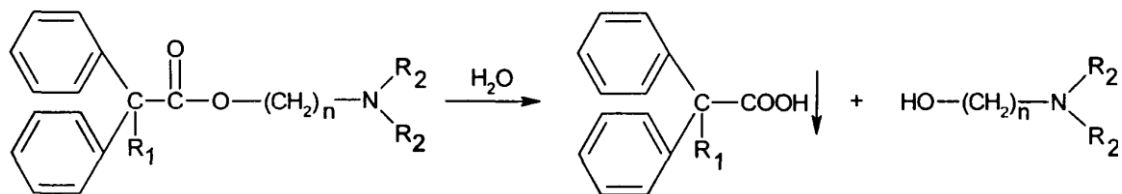
В качестве реактивов для идентификации сложных эфиров арилаллифатических кислот используют азо-красители (метилоранжевый, оранжевый Ж, оранж 2 Б, кислотный ярко-оранжевый, конго красный). Образуются окрашенные соединения, которые хорошо извлекаются дихлорэтаном или хлороформом. В зависимости от реагента и pH среды цветные реакции являются специфическими или общими для всей группы сложных эфиров. Это позволило разработать методики экстракционно-фотометрического определения (в том числе апрофена).

Идентифицировать указанную группу сложных эфиров можно также по образованию гидроксаматов железа, имеющих красно-фиолетовую или фиолетовую окраску. При действии реактивом Марки на апрофен образуется желто-оранжевое окрашивание. При выполнении реакции Витали-Морена, заключающейся в выпаривании смеси апрофена с концентрированной азотной кислотой и последующем прибавлении спиртового раствора гидроксида калия, появляется фиолетовое окрашивание. Под действием 1%-ного раствора ванадата аммония в концентрированной серной кислоте апрофен приобретает зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

Для испытания подлинности и количественного определения производных сложных эфиров арилаллифатических кислот могут быть использованы УФ-спектры поглощения. В частности, водные растворы апрофена имеют максимумы в области 220, 251-252 и 257-258 нм. Непосредственная и дифференциальная спектрофотометрия применена для количественного определения апрофена при 258 нм.

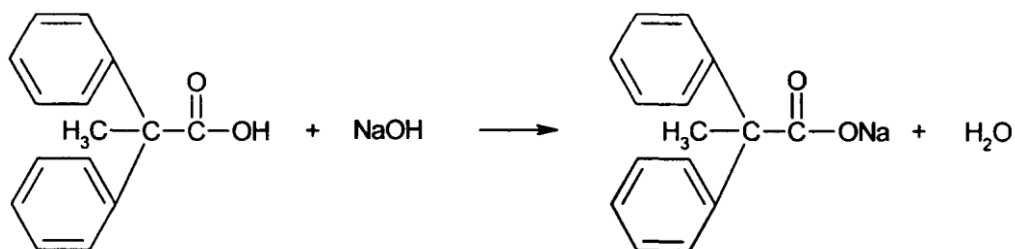
Апрофен, являясь гидрохлоридом, дает положительную реакцию на хлорид-ион.

Идентифицируют сложные эфиры также с помощью реакции гидролиза, в результате которой образуются соответствующие кислоты и аминоспирты.



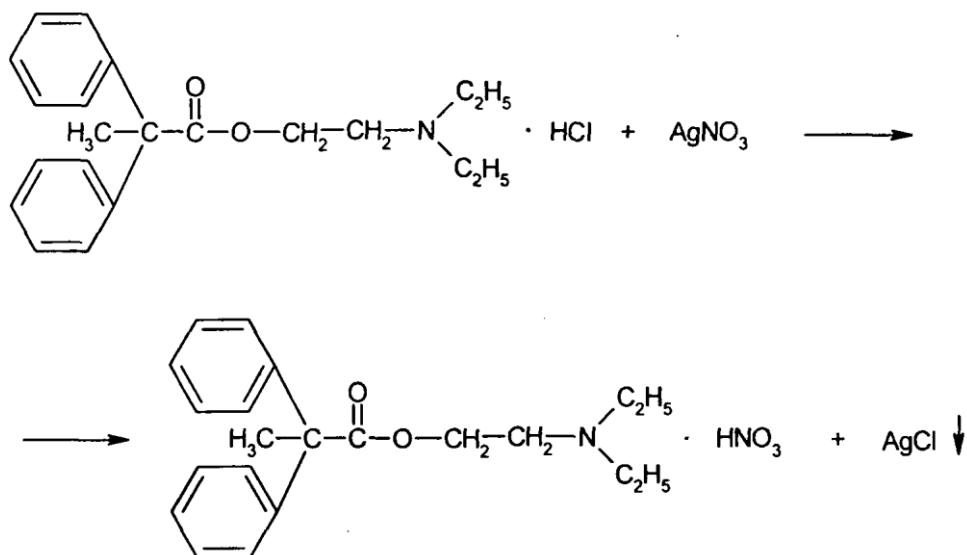
Кислоты извлекают эфиром и устанавливают их температуру плавления.

Этот способ используют для количественного определения апрофена. Выделившуюся дифенилпропионовую кислоту извлекают, а затем титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в спиртовой среде:

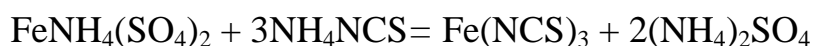
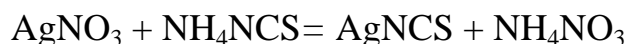


Для определения содержания продуктов деструкции при испытании апрофена на чистоту использован обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ. Определение выполняют на хроматографе «Миллихром — 4» с УФ-детектором при длине волны 220 нм, на колонках с сорбентом Силасорб-С, используя подвижную фазу состава: ацетонитрил — 0,01 М раствор дигидрофосфата калия (50:50). Количественную оценку продуктов гидролиза проводят методом абсолютной калибровки.

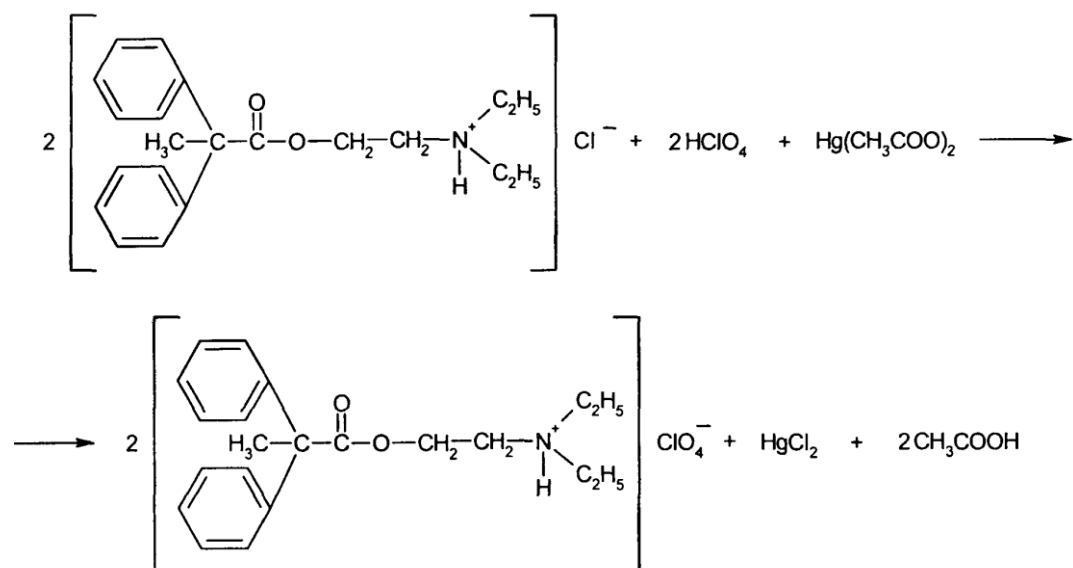
Количественное определение апрофена выполняют также argentометрическим методом по хлорид-иону.



Избыток 0,1 М раствора нитрата серебра оттитровывают 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железоммониевые квасцы):



Неводное титрование апрофена выполняют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии ацетата ртути (II). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Индикатор кристаллический фиолетовый.



Апрофен хранят в хорошо укуповенной таре, предохраняющей от действия влаги и света, по списку Б. При несоблюдении условий хранения он постепенно гидролизуются. Назначают апрофен при спастических состояниях органов брюшной полости и заболеваниях, вызванных спазмами

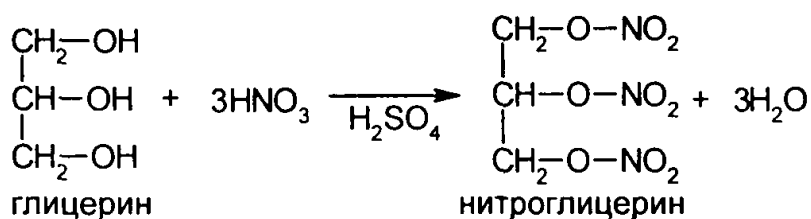
кровеносных сосудов (стенокардия, эндартерииты и др.), в виде таблеток по 0,025 г и 1%-ного раствора для инъекций.

Сложные эфиры азотной кислоты.

Общая формула этой группы лекарственных веществ R-O-NO₂. Нитроглицерин впервые синтезирован Л. Собrero в 1846 г, а его производство налажено А. Нобелем в 60-70-х гг 19 в.

Получают нитроглицерин, используя реакцию этерификации. Исходными продуктами синтеза служат глицерин, азотная кислота и концентрированная серная кислота (дегидратирующее средство).

Нитроглицерин синтезируют при -15°C, пропуская (тонкой струей) безводный глицерин через смесь концентрированных серной и азотной кислот (1:1):



Ввиду высокой взрывоопасности современные процессы его производства проводят с помощью дистанционного контроля и автоматического управления. Нитрование выполняют в инжекторе, а отделение от кислот и промывку — в центрифуге малыми порциями.

Нитроглицерин представляет собой маслянистую жидкость. Он растворим в этаноле и в других органических растворителях, а в воде мало растворим.

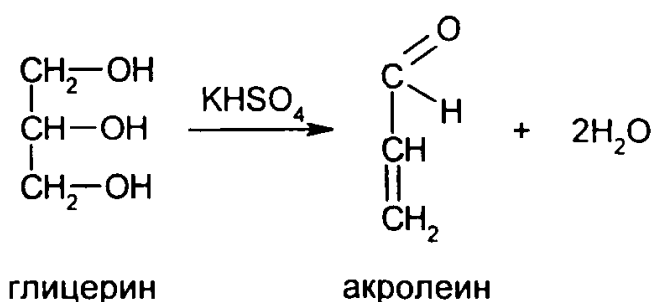
В медицине применяют раствор нитроглицерина 1%, представляющий собой бесцветную прозрачную жидкость.

Подлинность нитроглицерина устанавливают по нитрат-ионам, которые образуются при гидролизе. Используют в качестве реактива раствор дифениламина, который нитратами окисляется до имониевой соли дифенилбензидина, имеющей голубую окраску.

Для обнаружения нитрогруппы в нитроглицерине (как и в других сложных эфирах азотной кислоты) можно использовать реакцию ее восстановления до нитритов, которые затем открывают реакцией Грисса. Нитроглицерин вначале смешивают с сульфаниловой кислотой и α -нафтиламином, растворенным в 30%-ной уксусной кислоте, а затем добавляют цинковую пыль. В результате реакции нитрогруппа восстанавливается до нитрит-иона и образуется диазосоединение, которое взаимодействуя с α -нафтиламином превращается в азокраситель красного цвета.

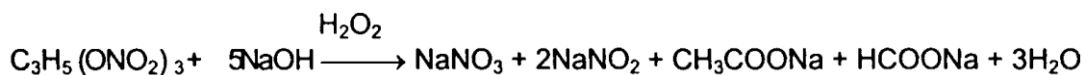
При действии на нитроглицерин анилином и серной кислотой появляется пурпурно-красное окрашивание, после добавления воды переходящее в зелёное.

Спиртовую часть молекулы идентифицируют у нитроглицерина после омыления раствором гидроксида натрия. Выделившийся глицерин нагревают с гидросульфатом калия. Образуется акролеин, обладающий характерным острым запахом:

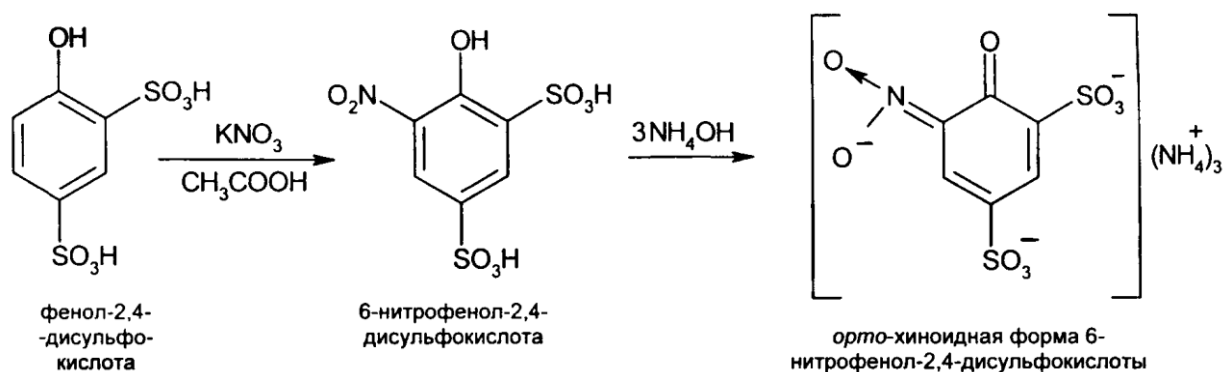


Спиртовой компонент молекулы нитроглицерина может быть обнаружен реакцией бензоилирования (образования эфиров бензойной кислоты после обработки хлористым бензоилом). Образовавшийся трибензоат глицерина имеет температуру плавления 76 °С.

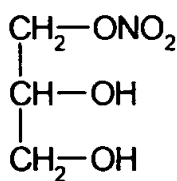
Количественно определить содержание нитроглицерина можно с помощью реакции омыления, которую выполняют в присутствии окислителя (пероксида водорода). Один моль нитроглицерина реагирует с пятью молями гидроксида натрия. Три из них идут на омыление, а две расходуются на нейтрализацию образующихся муравьиной и уксусной кислот:



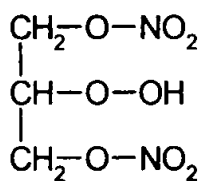
Методика фотометрического определения нитроглицерина в лекарственных формах основана на измерении светопоглощения (при длине волны 410 нм) продукта взаимодействия с фенол-2,4-дисульфокислотой. Содержание нитроглицерина устанавливают с помощью калибровочного графика, построенного при измерении светопоглощения в тех же условиях реактива с химически чистым нитратом калия. Нитраты с фенол-2,4-дисульфокислотой в аммиачной среде образуют окрашенную в желтый цвет *орто-хинольную* форму 6-нитрофенол-2,4-дисульфокислоты:



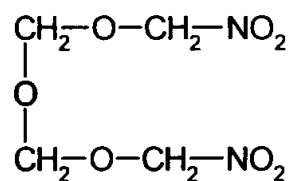
Проведенными исследованиями (А.И. Гризодуб, Н.А. Казаринов) показано, что таблетки нитроглицерина недостаточно стабильны при хранении. Основные причины нестабильности — возгонка нитроглицерина и поглощение его укупоривающей ватой, а также миграция из таблетки в таблетку. Методами ТСХ, ГЖХ и ИК-спектроскопии установлено, что наряду с нитроглицерином его лекарственные формы содержат примеси моонитроглицерина (I), динитроглицерина (II) и диэтиленгликольдинитрата (III):



I



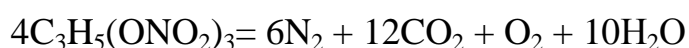
II



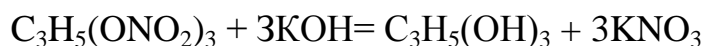
III

В результате проведенных исследований разработаны и включены в ФС на 1%-ные растворы и таблетки нитроглицерина (по 0,0005 г) способы испытаний на наличие примесей I, II и III веществ с использованием метода ТСХ на пластинках «Силуфол» или АТСХ с люминофором УФ-254. После хроматографирования и проявления хроматограмм на них должны быть видны пятно нитроглицерина (соответствующее стандартному образцу) и пятна каждой из указанных трёх примесей (не более 1% каждой и не более 2% в суммарном содержании).

Лекарственные препараты нитроглицерина хранят по списку Б небольшими количествами в хорошо закупоренной таре, в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня. При хранении нитроглицерина следует соблюдать большую осторожность, так как от удара или при нагревании до 180°C он взрывается вследствие образования большого количества газов:



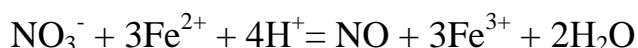
Поэтому пролитый нитроглицерин нужно сразу же залить раствором гидроксида калия, при этом происходит реакция омыления:



В растворах кислот гидролиз идёт медленнее, ещё медленнее в воде.

Соприкосновение нитроглицерина или его растворов (даже в малых количествах) с кожей и слизистой оболочкой может вызвать сильные головные боли, поэтому при работе с растворами нитроглицерина следует соблюдать осторожность.

Нитроглицерин применяют в качестве антиангинального, гипотензивного и спазмолитического (коронарорасширяющего) средства. В последние годы было установлено, что нитроглицерин и другие эфиры азотной кислоты являются пролекарствами, которые в организме превращаются в нитрат-ионы. Они восстанавливаются гемоглобином крови и железосодержащими ферментами в монооксид азота:



Монооксид азота расслабляет гладкие мышцы сосудов, снижая кровяное давление, снимая ишемические боли сердца. За это открытие ученым была в 1998 г. присуждена Нобелевская премия.

Многочисленные лекарственные формы нитроглицерина классифицируют на следующие группы: применяемые сублингвально (спиртовой 1%-ный раствор, таблетки по 0,0005 г, капсулы, содержащие 0,005 или 0,001 г 1%-ного раствора); длительно действующие пероральные лекарственные формы (су-стак-мите, сустак-форте, содержащие соответственно 2,6 и 6,4 мг нитроглицерина, н итро н г — 2,6 и 6,5 мг, н итромак — 2,5 и 6,5 мг); буккальный нитроглицерин (тринитролонг по 1 или 2 мг); ингаляционные лекарственные формы (аэрозоль), содержащие нитроглицерин в сочетании с ментолом, нормализующим тонус мозговых вен; нитроглицерин для внутривенных инъекций (ампулированный 0,1%-ный раствор в изотоническом растворе глюкозы); лекарственные формы для трансдермального применения (мази — нитродерм, нитрофур, нитродиск и др., пластыри, полоски, диски).

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Каковы особенности введения лекарственных веществ в суппозиторную основу на 2-й стадии?
2. С помощью каких аппаратов осуществляется гомогенизация суппозиторной массы? Каковы их устройство и принцип работы?
3. На каком полуавтомате и как осуществляется стадия "Формование суппозитория" без их упаковки? Каковы его устройство и принцип работы? Каковы его преимущества и недостатки? Как и на каком автомате затем осуществляется упаковка этих суппозитория?
4. На каком автомате и как осуществляется стадия "Формование суппозитория" с одновременной их упаковкой? Каковы его устройство и принцип работы? Каковы его преимущества и недостатки?
5. Какие упаковочные материалы применяются для суппозитория? Какие требования к ним предъявляются?

6. По каким показателям проводится стандартизация суппозиториев? Какие методики и приборы применяются при этом? Какова номенклатура суппозиториев заводского производства?

7. Как и в каких случаях приготавливаются лиофилизированные суппозитории?

8. Как и в каких случаях приготавливаются прессованные ("шипучие") суппозитории?

9. Каково назначение двухслойных суппозиториев?

10. Каковы особенности производства ректальной мази, ректальных капсул, ректиолей?

Повышенный уровень

11. Каковы перспективы развития производства ректальных лекарственных форм?

12. Дайте определение пластырей как лекарственной формы. Какие требования к ним предъявляются?

13. Как классифицируют пластыри по медицинскому назначению, по композиционному составу?

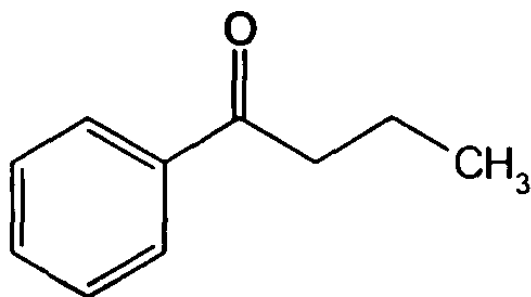
14. Какие пластыри готовят на основе пластыря свинцового простого?

Практическое занятие №23 Производные бутирофенона

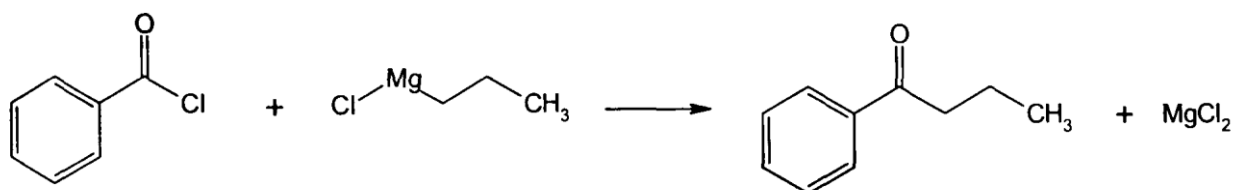
Цель работы: Изучить синтез и методы контроля качества производных бутирофенона

Теоретическая часть:

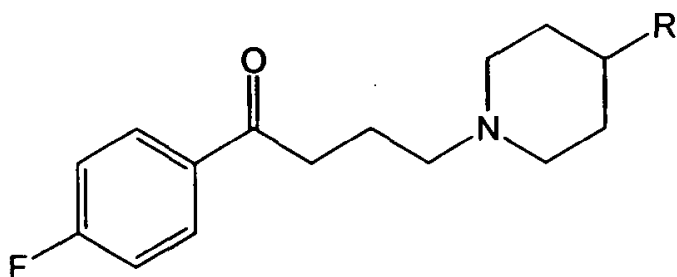
Бутирофенон представляет собой арилалифатический кетон, включающий фенильный и пропильный радикалы. Его рассматривают также как производное масляной (отсюда — «бутиро-») кислоты, в которой группа -ОН замещена фенильным радикалом:



Общая схема синтеза арилалифатических кетонов, в т.ч. бутирофенона, состоит во взаимодействии хлорангирида бензойной кислоты с алкилмагниевыми солями:



Введение в *p*-положение фенильного радикала атома фтора и присоединение к алифатическому радикалу азота пиперидинового цикла или другого гетероциклического производного привело к созданию целого ряда высокоэффективных нейротропных средств, получивших название «бутирофеноны» (галоперидол, трифлуперидол, дроперидол, бенперидол и др.). Их общая формула:



Галоперидол — белое кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде, мало растворимое в этаноле, очень мало в эфире, растворимое в хлороформе.

Хранят галоперидол по списку Б, в хорошо закупоренной таре, в защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Галоперидол — один из наиболее активных современных нейролептиков, проявляющий также противосудорожное, антигистаминное, жаропонижающее, седативное и противорвотное действие. Назначают при шизофренических и других, в т.ч. алкогольных психозах, депрессиях или агрессивности, заикании, стойкой рвоте, икоте. Применяют внутрь в виде таблеток по 0,0015 и 0,005, внутримышечно (до 1 мл 0,5%-ного раствора).

Контрольные вопросы:

Базовый уровень

1. Из каких стадий состоит производство лейкопластыря, перцового пластыря?
2. Какую аппаратуру используют в производстве каучуковых пластырей?
3. Какие лечебные пластыри, намазанные на подложку, используют в медицинской практике?
4. По каким показателям оценивается качество лейкопластырей?
5. Что такое кожные клеи? Как они классифицируются по назначению, по составу? В каком виде они выпускаются?
6. Что такое аэрозоль? Каковы преимущества аэрозольных препаратов?
7. Как устроена аэрозольная упаковка? Какие требования предъяв-

ляются аэрозольным баллонам?

8. Что обеспечивает выход содержимого аэрозольного баллона?

9. Какими свойствами должен обладать пропеллент? На какие группы делятся пропелленты? Дайте их краткую характеристику.

10. Какое значение в составе лекарственного средства в аэрозольной упаковке имеет пропеллент?

11. Что такое концентрат и как заполняют аэрозольные баллоны?

Повышенный уровень

12. Как оценить доброкачественность аэрозольного баллона?

13. Как классифицируются аэрозоли по применению?

14. Какими преимуществами обладают лечебные аэрозоли для наружного применения?

15. Какие вспомогательные вещества используют для приготовления пенных и пленкообразующих аэрозольных составов?

16. Как хранят аэрозоли?

17. Каковы перспективы развития производства медицинских аэрозолей

Литература

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Кавказский федеральный университет»
Невинномысский технологический институт (филиал)

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ
ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ ОФО НАПРАВЛЕНИЯ ПОДГОТОВКИ
18.03.01 ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ**

Невинномысск, 2021г.

Методические указания разработаны в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочей программы дисциплины «Технология фармацевтических веществ». Указания предназначены для студентов очной/заочной формы обучения направления подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Содержат основные разделы изучаемого теоретического материала, перечень вопросов необходимых для проработки, а также список рекомендуемой литературы.

Составители

Отв. редактор

Введение

Методические указания выполнены на современном научном уровне и рассчитано на студентов, обладающих достаточной подготовкой по разделам общей химии, физики и математики.

Методические указания составлены для проведения лабораторных занятий курса «Технология фармацевтических веществ» с учетом требований стандарта ФГОС ВО для подготовки бакалавров направления 18.03.01 «Химическая технология».

Лабораторная работа №1 Таблетки.

Цель: Изучение физико-химических свойств, технологических свойств порошков и гранулята. Получение таблеток с использованием гранулята. Оценка качества гранулята. Общая схема получения таблеток.

Теоретическая часть

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных веществ или формованием специальных масс, обычно с применением вспомогательных веществ.

В зависимости от назначения и способа применения таблетки разделяются на следующие виды:

1. Таблетки, применяемые перорально (Oriblettae).
2. Таблетки, используемые для приготовления растворов для полосканий, спринцеваний и др. (Solublettae).
3. Асептически приготовленные таблетки, используемые для получения инъекционных растворов (Injectablettae,)
4. Таблетки, применяемые сублингвально (Resoriblettae).
5. Таблетки, применяемые для имплантации (Implantablettae)
6. Таблетки сладкого вкуса, применяемые в детской практике (Dulciblettae).
7. Прессованные уретральные, вагинальные и ректальные лекарственные формы.

По способу приготовления таблетки подразделяются на два типа:

- таблетки прессованные (tabulettae compressae);
- таблетки тритурационные (tabulettae friadiles).

Таблетки, приготовленные методом прессования, являются наиболее распространенным типом таблеток и представляют собой чаще всего диски с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Такая форма обеспечивает максимальную прочность таблетки при минимальном весе и оптимальном

размере, создает удобства при упаковке, облегчает проглатывание. Таблетки должны иметь правильную форму, цельные, без выщербленных мест края. Их поверхность должна быть гладкой и однородной. Таблетки диаметром более 9 мм должны иметь риску (насечку). Более подробно требования к таблеткам изложены в общей статье ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» ГФ XIII изд.

К таблеткам предъявляются ряд требований:

- внешний вид и соотношение геометрических размеров;
- точность дозирования;
- механическая прочность;
- распадаемость.

С ростом производства таблеток совершенствуется их технология и методы контроля качества. Большое внимание уделяется биофармацевтическим исследованиям - влиянию фармацевтических факторов (физико-химические свойства лекарственного вещества, степень его измельчения, природа и количество вспомогательных веществ, способ гранулирования, величина давления прессования, применяемые покрытия и др.) на эффективность таблеток и разработку их рационального изготовления.

Для выполнения требований, предъявляемых к таблеткам, необходимо знание физико-химических и технологических свойств порошкообразных лекарственных веществ и гранулятов.

Как правило, таблетки получают с введением значительного количества вспомогательных веществ в соответствии с их группой и основным назначением: наполнители (разбавители), связывающие (сухие или в виде растворов), разрыхляющие, антифрикционные (скользящие и смазывающие), красители, пролонгаторы, антиоксиданты. В фармацевтической технологии разрешены к применению около 150 наименований вспомогательных веществ, из них - около 70 наименований в технологии таблеток. Однако

необходимо помнить, что их природа и количество в каждом конкретном случае подбирается экспериментальным путем с учетом их совместимости с лекарственным компонентом и их влиянием на биологическую доступность лекарственных веществ из таблеток. Ограничений к количеству наполнителей в производстве таблеток нет. Общее же количество остальных видов вспомогательных веществ не должно превышать 20% от массы таблетки, причем есть также ограничения к количеству отдельных веществ, например, количество полисорбата, стеарата кальция и магния, стеариновой кислоты, твина-80 в таблетке должно быть не более 1%, талька - не более 3%, аэросила - не более 10%.

Гранулирование является важной стадией процесса таблетирования, оказывающей влияние как на технологические и товароведческие характеристики готовой продукции, так и на биологическую доступность препарата в организме. Гранулирование - это процесс зернения порошкообразной массы, т.е. придание частицам сферической или овальной формы с целью обеспечения необходимой сыпучести материала и предотвращения расслаивания многокомпонентных смесей. При этом обеспечивается однородная скорость поступления таблетлируемой массы в матрицу таблеточной машины и, следовательно, однородность и точность дозирования таблеток.

В фармацевтической промышленности применяются следующие методы гранулирования:

- гранулирование сухое, которое может осуществляться компактированием (брикетированием) либо сплавлением таблеточных масс, с последующим дроблением до образования крупки заданных размеров;
- гранулирование влажное, которое осуществляется протиранием влажных масс через ситовую (перфорированную) поверхность, гранулированием в псевдооживленном слое либо распылительным высушиванием.

Полученная сухим гранулированием крупка, а также масса после протирания через сито и высушивания требуют сферонизации с целью получения гранул сферической или зернистой формы. Сферонизация гранул проводится в мармеризерах. Затем проводится анализ гранулята, т.е. определение его технологических свойств: влажности, фракционного состава, сыпучести, насыпной плотности, прессуемости.

Полученный гранулят для обеспечения заданного качества таблеток при прессовании предварительно опудривается вспомогательными веществами: антифрикционными и в некоторых случаях разрыхляющими.

Получение таблеток из смеси порошков или гранулята, т.е. собственно таблетирование осуществляется на таблеточных машинах и состоит из ряда последовательных операций:

- загрузка таблеточной массы в матричное гнездо;
- прессование;
- выталкивание таблеток из матрицы.

Ход работы

Студенты для закрепления теоретических знаний должны выполнить следующие задания с оформлением протокола и регламента:

ОПЫТ № 1. Определить следующие физико-химические и технологические свойства порошкообразных веществ:

- а) форму и размер частиц порошков отдельных препаратов и вспомогательных веществ (микроскопически);
- б) фракционный состав порошков;
- в) насыпную плотность порошков;
- г) сыпучесть порошков.

ОПЫТ № 2. Рассчитать количество лекарственных и вспомогательных веществ для приготовления 20 таблеток стрептоцида или сульфадимезина по 0,5 г.

Таблетки стрептоцида 0,5		Таблетки сульфадимезина 0,5	
Состав на 1 таблетку:		Состав на 1 таблетку:	
Стрептоцида	0,5	Сульфадимезин	0,5
Вспомогательные вещества:		Вспомогательные вещества:	
Крахмала	0,0534	Крахмала	0,13
Кальция стерата	0,0066	Кальция стерата	0,00
Средняя масса	0,56	Средняя масса	0,64

ОПЫТ № 3. Подготовить гранулят для получения таблеток стрептоцида и сульфадимезина по 0,5 г. Провести анализ (оценку качества) полученного гранулята по указанным ниже показателям. Составить материальный баланс. Рассчитать выход, трату, расходный коэффициент. Оформить готовую продукцию, протокол и сдать преподавателю.

Методика получения гранулята: Стрептоцид рассчитанный на 20 таблеток смешивают с 7% крахмальным клейстером до получения однородной влажной массы. Сульфадимезин с крахмалом и кальция стеаратом увлажняют 2,5% крахмальным клейстером. Полученную массу протирают через лабораторное сито на лист пергаментной бумаги тонким слоем, затем сушат в сушильном шкафу при температуре 40-50°C. Высушенные гранулы протирают через сито с диаметром 1-2 мм. Полученные гранулы подвергают анализу.

Анализ гранулята:

а) Определение фракционного состава гранулята и заполнение таблицы.

Методика: 10,0 гранулята просеивают через набор из 5-ти последовательно собранных сит (диаметр 3; 2; 1; 0,5; 0,2 мм). Навеску помещают на

самое верхнее сито и вручную встряхивают в течение 5 мин. Затем сита снимают по очереди одно за другим, каждое сито встряхивают отдельно над листом гладкой бумаги. Просеивание считается законченным, если количество материала, проходящего сквозь сито при встряхивании в течение 1 мин. Составит по массе менее 1% материала, оставшегося на сите. Отсев добавляют на верхнее сито оставшегося комплекта сит. Остаток на сите взвешивают. Результаты заносят в таблицу.

Содержание фракционного состава в %%				
3000 мкм	3000-2000	2000-1000	500-250 мкм	Менее 250
1.				
2.				
3.				
Среднее				

в) Определение насыпной плотности гранулята.

Методика: Взвешивают 5,0 г вещества и свободным насыпанием помещают в цилиндр, измеряют объем. Затем методичным постукиванием о поверхность стола, уплотняют порошок, измеряют объем. Насыпную плотность кг/м² рассчитывают по формуле:

$\rho = \frac{m}{V}$ где m- масса навески; V- объем порошка после утряски.

г) Определение сыпучести гранулята.

Методика: Сыпучесть определяют по скорости высыпания определенного количества материала через стеклянную воронку, засекая время.

Примечание: Для проведения лабораторной работы используют порошки с различными физико-химическими свойствами (натрия хлорид, анальгин, стрептоцид, магния оксид, тальк, ацетилсалициловая кислота и т.д.)

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Базовый уровень

1. Дайте определение таблеткам как лекарственной формы. Характеристика таблеток по ГФ XIII изд.
2. Какие требования предъявляются к таблеткам? Как достигается точность дозирования, механическая прочность и требуемая распадаемость таблеток?
3. Какова номенклатура и классификация таблеток?
4. Какие физико-химические свойства характерны порошкообразным лекарственным веществам и как они влияют на качество таблеток?
5. Какие технологические свойства характерны для порошкообразных лекарственных веществ и каково их влияние на качество таблеток?
6. Теоретические основы таблетирования: механическая, капиллярно-коллоидная, электрическая.
7. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика и классификация.
8. Какие необходимые технологические свойства придают вспомогательные вещества таблетлируемой массе?
9. В каких случаях в производстве таблеток применяются наполнители? Какова их номенклатура?
10. Каково назначение связывающих веществ? В каких случаях применяются сухие связывающие вещества?

Повышенный уровень

11. Для чего вводят разрыхляющие вещества в состав таблеток? Какова их классификация по механизму действия и номенклатура?
12. Каково назначение антифрикционных веществ? На какие группы они делятся? Каков механизм их действия? Какое требование к их дисперсности предъявляется? Почему? На какой стадии они вводятся?

13. Каково назначение красителей в производстве таблеток? На какие группы они делятся? Какова их номенклатура?

14. Что такое гранулирование? Какие методы гранулирования используются в фармацевтической промышленности?

15. С какой целью проводят гранулирование таблетлируемой массы?

16. Как осуществляется процесс сухого гранулирования, в чем его преимущества и недостатки? В каких случаях оно применяется?

17. Какие вспомогательные вещества используются при влажном гранулировании и каково их назначение?

18. Какие способы влажного гранулирования вы знаете? Каковы их преимущества и недостатки? Какие аппараты при этом применяются? В чем заключается принцип их работы?

19. Как влажное гранулирование влияет на технологические характеристики и биологическую доступность таблеток?

20. Что представляет собой перфоратор? Каков принцип его работы?

21. Сушка гранулированной массы. Принцип работы аппарата СП-30?

22. Дайте характеристику гранулирования во взвешенном слое? Каковы его основные преимущества? Принцип работы аппарата СГ-30?

23. В чем сущность гранулирования распылительным высушиванием?

24. Сухое гранулирование, в каких случаях применяется? Применяемая аппаратура.

25. Какова цель проводится сферонизация гранул? Как она осуществляется? Аппаратура.

26. По каким показателям проводится определение качества гранул?

Лабораторная работа №2 Получение таблеток прямым прессованием веществ и с получением гранулята. Оценка качества таблеток.

Цель: Научить самостоятельно получить таблетки методами прессования и прямого прессования. Сформулировать знания о вспомогательных веществах, используемых в таблеточном производстве, и их назначении, о применяемых машинах и аппаратах, их устройстве и принципе работы. Научиться оценивать качество таблеток в соответствии с требованиями ГФ XIII изд. и современными методами испытания.

Теоретическая часть

В промышленности таблетки получают двумя способами:

- прессованием таблеточных масс (прессованные таблетки);
- формованием специальных масс (тритурационные таблетки).

подавляющее большинство таблеток получают способом прессования, лишь 1-2% наименований таблеток от их общего ассортимента готовятся способом формования специальных масс. Получение таблеток методом прессования осуществляется с помощью таблеточных машин, которые являются не только прессующими, но и самодозирующими механизмами. Современные таблеточные машины дозирование осуществляют по объему.

Прессование - это процесс образования твердого тела (таблетки) из сыпучих порошкообразных или гранулированных масс под действием давления. Получение таблеток методом прессования осуществляется на таблеточных машинах и состоит из ряда последовательных операций.

В современном фармацевтическом производстве для получения таблеток применяются, в основном, 2 типа таблеточных машин: ротационные и эксцентриковые (кривошипные), то есть РТМ и КТМ, которые отличаются между собой не только конструктивно, но и по принципу работы. КТМ - это машины ударного типа, в РТМ - давление прессования нарастает прогрессивно и плавно, поэтому качество таблеток, получаемых на разных машинах также отличается. Прессование порошков и порошковых смесей без предварительного гранулирования имеет ряд преимуществ:

- исключается неблагоприятное влияние на таблетлируемую массу влаги и повышенной температуры при сушке гранулята;
- понижение распадаемость таблеток после гранулирования;
- сокращается время производства таблеток.

Недостатки: может наблюдаться снижение скорости высвобождения лекарств из таблетки.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что применение различных вспомогательных веществ улучшает основные технологические свойства порошков и облегчает прямое прессование. В настоящее время прямое прессование с использованием вспомогательных веществ прочно завоевывает позиции. Получают на отечественных заводах более 15 наименований препаратов прямым прессованием.

Ход работы

Каждый студент проводит анализ качества таблеток: внешний вид, средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток, точность дозирования лекарственных веществ в составе таблетки, распадаемость, механическая прочность.

ЗАДАНИЕ № 1. Составить лабораторный регламент на получение 20-ти таблеток стрептоцида по 0,5 или сульфадимезина по 0,5.

Таблетки стрептоцида 0,5	Таблетки сульфадимезина 0,5
Состав на 1 таблетку:	Состав на 1 таблетку:
Стрептоцида 0,5	Сульфадимезин 0,5
Вспомогательные вещества:	Вспомогательные вещества:
Крахмала 0,0534	Крахмала 0,13
Кальция стерата 0,0066	Кальция стерата 0,00
Средняя масса 0,56	Средняя масса 0,64

ЗАДАНИЕ № 2. Провести оценку качества таблеток стрептоцида по 0,5 или сульфадимезина по 0,5.

1. Отношение высоты к диаметру. Измеряют линейкой высоту и диаметр таблетки. Высота должна быть 30-40% от диаметра таблетки.

2. Истираемость таблеток.

Методика. 10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001 г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают фриабиллятор на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки извлекают из барабана, обеспыливают и снова взвешивают с точностью до 0,001 г. Потеря в массе не должна превышать 3 %.

3. Однородность массы дозированных лекарственных форм.

Методика. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 таблеток: взвешивают каждую таблетку в отдельности с точностью до 0,001 г, и рассчитывают среднюю массу.

Дозированная лекарственная форма	Средняя масса, мг	Допустимое отклонение, %
Таблетки без оболочки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой	80 мг и менее	10
	Более 80 мг, но менее 250 мг	7,5
	250 мг и более	5

4. Прочность таблеток на раздавливание.

Прибор представляет собой два расположенных друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Плоскости поверхностей зажимов перпендикулярны направлению движения. Сдавливающие поверхности зажимов должны быть плоскими и превосходить по размеру зону контакта с таблеткой. Прибор должен обеспечивать прекращение сдавливания при любом нарушении целостности таблеток.

Методика. Таблетку помещают между зажимами ребром по отношению к движущейся части прибора. Таблетку, поставленную на ребро, сжимают до разрушения. Измерения проводят для 10 таблеток. Перед каждым измерением тщательно удаляют все фрагменты предыдущей таблетки.

Указывают среднее, минимальное и максимальное значения измеренной силы в ньютонах (Н), а также тип использованного прибора и, при необходимости, ориентацию таблеток. Таблетки круглой формы должны иметь прочность не ниже значений, приведенных в таблице

Минимально допустимая прочность в зависимости от диаметра таблеток:

Диаметр, мм	6	7	8	9	10	11	12	13
Прочность, Н	30	30	30	30	40	40	50	50

5. Распадаемость таблеток «Качающаяся корзинка».

Прибор для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение на расстоянии не менее 50 и не более 60 мм в вертикальной плоскости при частоте 28-32 цикла в 1 мин. Основную часть прибора составляет сборная корзинка с 6 цилиндрическими стеклянными трубками длиной $77,5 \pm 2,5$ мм с внутренним диаметром $21,85 \pm 1,15$ мм и толщиной стенки $1,9 \pm 0,9$ мм. Корзинка движется вертикально вдоль оси. Корзинку помещают в стакан, объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение сетка находилась ниже поверхности жидкости не менее чем на 15 мм, а при опускании корзинки в крайнее нижнее положение - на 25 мм выше дна сосуда, и верхние открытые концы стеклянных трубок - над поверхностью жидкости.

Методика. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток. В каждую из 6 трубок помещают по одному образцу и, если предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны полностью распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах, Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться. Образец считается полностью распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы), находящихся на сетке, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

6. Растворимость таблеток «Вращающаяся корзинка» состоит из:

- сосуда для растворения с полусферическим дном, изготовленного из боросиликатного стекла Номинальная вместимость сосуда для растворения составляет 1000 мл; высота - 185 ± 25 мм; внутренний диаметр - 102 ± 4 мм;

- двигателя с регулятором скорости, поддерживающим скорость вращения корзинки в пределах ± 4 % от скорости вращения корзинки, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации;

- перемешивающего элемента,

Корзинка состоит из двух частей: верхняя часть, имеющая отверстие диаметром $2,0 \pm 0,5$ мм, должна быть приварена к валу и снабжена 3 упругими зажимами или другим подходящим приспособлением, позволяющим удалять нижнюю часть корзинки для введения испытуемого лекарственного средства. Съёмная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической проволочной сетки, в которой проволока диаметром 0,21-0,31 мм образует отверстия размером 0,36-0,44 мм. Сетка имеет форму цилиндра и сверху и снизу ограничена металлической оправой. Для предотвращения

испарения среды растворения сосуда для растворения должны закрываться крышками с центральным отверстием для прохождения оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб. Для поддержания температуры среды растворения ($37 \pm 0,5$) °С аппарат должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

Количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения, имеющую температуру ($37 \pm 0,5$) °С, в течение 45 мин при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин должно составлять не менее 75 %.

ЗАДАНИЕ № 3. Отобразить все результаты испытаний в регламенте. Сделать вывод.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Базовый уровень

1. Дайте общую технологическую схему производства таблеток. Из каких операций состоит каждая стадия?
2. Основные группы вспомогательных веществ. Их характеристика и классификация.
3. Какие необходимые технологические свойства придают вспомогательные вещества таблетлируемой массе?
4. Какие таблеточные машины применяются на производстве? Каково их устройство и принцип работы? В чем заключаются их отличия, преимущества и недостатки?
5. Каково устройство пресс-инструмента и его принцип работы?
6. Из каких операций состоит процесс таблетирования (прессования таблетки)?
7. Из каких основных стадий состоит технологический процесс производства таблеток, получаемых прямым прессованием? В чем заключаются преимущества прямого прессования?

8. Укажите номенклатуру лекарственных препаратов, таблетлируемых без предварительного гранулирования.

9. По каким показателям оценивают качество таблеток? Как оценивается внешний вид таблеток? Каково должно быть соотношение между высотой и диаметром таблетки?

10. Что такое средняя масса таблеток? Какие отклонения допускаются в массе отдельных таблеток? По какому показателю также определяется точность дозирования?

Повышенный уровень

11. Каковы требования, предъявляемые к распадаемости таблеток согласно ГФ XIII издания? Как она определяется, в каких приборах?

12. Что понимают под механической прочностью таблеток? Как ее оценивают и в каких приборах?

13. Что такое "тест на растворение"?

14. Перечислите факторы, влияющие на биологическую доступность действующих веществ в таблетках?

Лабораторная работа №3 Покрытие таблеток оболочками.

Тритурационные таблетки. Оценка качества таблеток.

Цель: Научиться самостоятельно готовить тритурационные таблетки и проводить оценку их качества. Изучить виды покрытий, методы и способы нанесения оболочек на таблетки. Изучить особенности совершенствованных видов таблеток.

Теоретическая часть

Около 40 % таблеток современного ассортимента выпускаются покрытыми оболочками. Нанесение оболочек на таблетки производится с целью:

- придания красивого внешнего вида;
- увеличения механической прочности;
- маскировка неприятного вкуса, запаха или пачкающего эффекта таблеток;
- защита от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды;
- локализация действия таблеток;
- защита слизистой оболочки пищевода и желудка от раздражающего действия лекарственных средств;
- пролонгирование действия лекарств.

Существуют следующие методы нанесения покрытия на таблетки:

- дражирование;
- прессование;
- пленкообразование.

Термин "дражированное покрытие" означает нанесение сахарной оболочки. Дражирование проводится в дражировочных котлах - обдукторах. Процесс нанесения оболочки методом дражирования состоит из следующих операций: грунтовка, тестовка, шлифовка, глянецовка. В

качестве вспомогательных веществ применяются: мука, карбонат магния основной, сахарный сироп 62-64%-ный, красители, раствор желатина, воски и др.

ГРУНТОВКА проводится с целью создания на таблетках шероховатой поверхности - базисного слоя, на который впоследствии легко нарастить другой слой.

ТЕСТОВКА - загрунтованные таблетки обволакивают тестообразной массой из муки и сахарного сиропа, обсыпают основным карбонатом магния. Затем подают горячий воздух на 30-40 мин. Операцию заканчивают, когда на таблетке образуется слой покрытия, увеличивающий ее массу в 2 раза.

ШЛИФОВКА - сглаживание неровностей, шероховатостей, небольших выступов и щербинок на поверхности таблеток.

ГЛЯНЦЕВАНИЕ - нанесение глянца, придание таблетке гладкой ровной поверхности. Массу для глянца наносят небольшими порциями во вращающийся котел. Для ускорения покрытия прибавляют небольшое количество талька. Для глянцеваания используется масса полученная сплавлением растительного масла 45%, воска пчелиного 45% и талька 10 % (глянцовочная мастика) либо глянецовка проводится в отдельном котле, внутренние стенки которого покрыты воском.

ВХНИХФИ разработана технология покрытия таблеток методом дражирования, основанная на использовании суспензий.

Суспензионный метод состоит из операций: приготовление суспензии и покрытие таблеток, затем глянецовка.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИИ: В воде комнатной температуры растворяют ПВП (0,75%). На полученном растворе готовят сахарный сироп. После охлаждения до комнатной температуры при постоянном перемешивании в сироп вносят аэросил (1%), двуокись титана (до 14%) и

тальк (1%). Покрытие таблеток осуществляется в котлах - обдукторах, в отверстиях которых устанавливается форсунка. На поверхность таблеток распыляется суспензия в количестве 4-5 % по отношению к массе покрываемых таблеток. После равномерного распределения суспензии на поверхности таблеток обкатка продолжается в течение 3-5 минут без подачи воздуха, затем с подачей теплого воздуха (40-50 С) в течение 2-4 мин. ГЛЯНЦЕВАНИЕ для блеска во вращающийся котел вносят около 0,05% массы, состоящий из воска, масла вазелинового и талька. Обкатка продолжается в течение 30-40 мин.

Покрытия, наносимые методом пленкообразования - пленочные покрытия создаются на таблетках путем нанесения раствора пленкообразующих веществ с последующим удалением растворителя. При этом на поверхности таблетки образуется тонкая оболочка, увеличивающая массу таблетки лишь незначительно (на 3-5%). Пленки в зависимости от растворимости делятся на:

- водорастворимые покрытия;
- желудочнорастворимые;
- кишечнорастворимые;
- нерастворимые в воде.

Процесс нанесения пленочного покрытия осуществляется следующими методами: опрыскиванием таблеток в дражировочном котле, напылением покрытий в псевдокипящем слое, диспергированием таблеток в жидкой среде под действием центробежной силы и др. Способы нанесения пленочных покрытий высокопроизводительны и гигиеничны. Основным недостатком технологии нанесения пленочных покрытий - использование легколетучих органических растворителей, которые могут загрязнять воздух производственных помещений, и их высокая огне- и взрывоопасность.

ПОКРЫТИЯ, НАНОСИМЫЕ МЕТОДОМ ПРЕССОВАНИЯ. Они

наносится на таблетки в таблеточных машинах двойного прессования типа РТМ-24Д или типа "Драйкота". Эти машины имеют два ротора с вращающимися столешницами. На 1 -й столешнице прессуется таблетка-ядро, которая передается затем на 2-ю столешницу, где на нее наносится прессованное покрытие. Этот метод применяется в тех случаях, когда недопустим контакт таблетки-ядра с жидкой средой (препараты могут разложиться либо при частичном растворении препарата в оболочечном материале их горький вкус может переходить в оболочку, например, таблетки левомецетина). Недостаток этого метода - значительно увеличивается масса таблетки (почти в 2 раза), то есть в организм попадает большое количество вспомогательных веществ, которые не несут терапевтической нагрузки. На втором роторе таблеточных машин двойного прессования осуществляются следующие операции по нанесению оболочки на таблетку-ядро:

- в матричное гнездо засыпается порция гранулята вспомогательного вещества для образования нижнего слоя;
- подается таблетка-ядро, при этом нижний пуансон несколько опускается,
- затем происходит опускание верхнего пуансона, который слегка подпрессовывает таблетку-ядро в гранулят покрытия;
- над таблеткой помещается верхний слой гранулята покрытия, происходит окончательное прессование с помощью верхнего и нижнего пуансонов.

ТРИТУРАЦИОННЫЕ ТАБЛЕТКИ. Ими называются таблетки, формируемые из увлажненной массы путем ее втирания в специальную форму с последующей сушкой. В отличие от прессованных тритурационные таблетки не подвергаются действию давления: сцепление частиц этих таблеток осуществляется исключительно в результате аутогезии при

высушивании, поэтому тритурационные таблетки обладают значительно меньшей прочностью, чем прессованные.

Тритурационные таблетки изготавливают в тех случаях, когда использование давления по тем или иным причинам нежелательно или невозможно. Это может иметь место тогда, когда дозировка лекарственного вещества весьма мала, а добавление большого количества вспомогательных веществ нецелесообразно. Изготовить такие таблетки из-за малого размера (диаметр 2-3 мм) на таблеточной машине технически сложно. Тритурационные таблетки приготавливают и тогда, когда действие давления может вызвать какое-либо изменение лекарственного вещества. Так, таблетки нитроглицерина готовят исключительно по типу тритурационных, поскольку при использовании давления может произойти взрыв этого вещества.

Наконец, тритурационные таблетки целесообразно приготавливать в тех случаях, когда необходимы таблетки, быстро и легко растворяющиеся в воде. Дело заключается в том, что для изготовления тритурационных таблеток совершенно не нужны скользящие вещества, являющиеся, как правило, соединениями нерастворимыми. Кроме того, тритурационные таблетки являются весьма пористым и непрочным телом, быстро и легко разрушающимся и растворяющимся при контакте с жидкостью, что особенно удобно при производстве таблеток для инъекций и глазных капель.

Материал, используемый для получения тритурационных таблеток, представляет собой, обычно, смесь тонкоизмельченных лекарственного и легко растворимых вспомогательных веществ (лактоза или сахароза, или их смесь). Количество добавляемой сахарозы - 5-20%; ее вводят для увеличения прочности тритурационных таблеток. Помимо указанных веществ, в ряде случаев применяют глюкозу, каолин, карбонат кальция. Порошкообразную смесь увлажняют спиртом этиловым до получения пластичной немаркой и

невязкой массы. Затем формируют таблетки, после чего сушат на воздухе.

Ход работы

ЗАДАНИЕ № 1. Рассчитать количество вспомогательных и лекарственных веществ для приготовления 50 таблеток:

а) рибофлавина по 0,001 с кислотой аскорбиновой по 0,1

Состав:

Рибофлавина 0,001

Аскорбиновой кислоты 0,1

Средняя масса 0,101

б) цинка сульфата по 0,0003 г.

Состав:

Цинка, сульфата 0,0003

Сахара молочного 0,0277

Средняя масса 0,028

Приготовление: Вещества смешивают в стерильной ступке и увлажняют 50% этанолом, полученную массу протирают через пластину - матрицу, влажные таблетки сушат при температуре 30-40°C.

ЗАДАНИЕ № 2. Приготовить таблетки по выше указанной прописи методом формирования специальных масс (тритурационный способ).

ЗАДАНИЕ № 3. Определить среднюю массу таблеток, отклонения от средней массы, растворимость таблеток.

Растворимость: Рибофлавин - одну таблетку, помещают в пенициллиновый флакон с 10 мл воды очищенной 30°C. Таблетка, должна раствориться не более чем за 15 мин.

Цинка сульфат - на предметное стекло в 0,05 мл изотонического раствора натрия хлорида 40°C помещают одну таблетку. При легком перемешивании стеклянной палочкой таблетка должна раствориться в течение 2-3 мин.

ЗАДАНИЕ № 4. Составить материальный баланс, рассчитать выход, трату и расходный коэффициент.

ЗАДАНИЕ № 5. Оформить готовую продукцию, регламент и сдать преподавателю.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Базовый уровень

1. С какими целями наносят покрытия на таблетки?
2. Какие существуют типы покрытий?
3. Как наносятся покрытия? Из каких операций состоит покрытие таблеток методом дражирования? В каких аппаратах он осуществляется? Каковы недостатки этого метода?
4. Как осуществляется покрытие таблеток суспензионным методом? В чем преимущества этого метода? Какие вспомогательные вещества используются при суспензионном методе?
5. Какие виды пленочных покрытий вы знаете? С какой целью они наносятся? Какие вещества применяются в качестве пленкообразователей? Как они классифицируются? Какие растворители при этом применяются?
6. Каковы основные способы нанесения пленочных покрытий на таблетки? Какие аппараты применяются для нанесения пленочных покрытий на таблетки? Каковы их устройство и принцип работы?
7. Как наносятся прессованные покрытия на таблетки? Что представляют собой машины двойного прессования? В чем заключаются особенности, недостатки и преимущества прессованных покрытий?
8. По каким показателям оценивают качество таблеток? Какие требования предъявляются к внешнему виду таблеток и к соотношению высоты и диаметра таблетки?
9. Как определяется механическая прочность таблеток? Каково ее значение? Какие приборы при этом применяются? Каков принцип их ра-

боты?

10. В каких аспектах определяется точность дозирования таблеток?

Повышенный уровень

11. Как определяется распадаемость таблеток? Каково ее значение?

Какие приборы при этом применяются? Каков принцип их работы?

12. Что такое "тест на растворимость"? Каково его значение? Какие приборы при этом применяются? Каков принцип их работы?

13. Каковы пути совершенствования и перспективы развития таблеток, как лекарственной формы? В чем заключаются особенности многослойных, каркасных, "шипучих", ректальных, вагинальных и других таблеток?

14. Как обеспечивается стабильность препаратов в таблетках? Как обеспечивается пролонгирование действия лекарств в таблетках?

15. Что такое тритурационные таблетки? Каковы причины их изготовления? В чем заключаются особенности их получения и оценки качества? Какова их номенклатура

16. Как и в каких случаях изготавливаются многослойные таблетки? Какие машины применяются для их получения? Каков принцип их работы?

17. Что такое каркасные таблетки? Какие вспомогательные вещества применяются в их производстве?

18. Как осуществляется фасовка и упаковка таблеток? Какие виды упаковки применяются для таблеток с гигроскопичными и негигроскопичными компонентами? Какие материалы применяются при изготовлении упаковки для таблеток?

19. Какие машины и автоматы применяются для фасовки и упаковки таблеток? В чем заключаются особенности их конструкции? Каков принцип их работы?

20. Что представляют собой драже как лекарственная форма? Как они изготавливаются? Какова их номенклатура?

21. Что представляют собой гранулы как лекарственная форма? Как они изготавливаются? Какова их номенклатура?

22. Что такое кондитерские лекарственные формы? Как они изготавливаются?

**Лабораторная работа №4 Стерильные и асептически
приготавливаемые лекарственные формы. Подготовка ампул к
наполнению. Проверка химической и термической стойкости стекла.**

Цель: Научиться самостоятельно проводить технологический процесс подготовки ампул к наполнению, а также самостоятельно проводить анализ ампульного стекла, делать правильные выводы о марке ампульного стекла.

Теоретическая часть

К стерильным лекарственным формам и лекарственным формам, требующим асептических условий приготовления, относятся следующие группы ГЛС:

- лекарственные формы для инъекций и инфузий (растворы, эмульсии, суспензии, лиофилизированные порошки);
- глазные лекарственные формы (капли, мази, пленки, примочки);
- лекарственные формы с антибиотиками;
- лекарственные формы для новорожденных;
- наружные стерильные примочки и присыпки;
- таблетки для имплантации и приготовления инъекционных растворов.

Инъекционные растворы в ампулах - жидкая лекарственная форма, предназначенная для парентерального (внутримышечного, подкожного и др.) введения, поэтому к ним предъявляется целый ряд общих требований:

- стерильность;
- стабильность;
- апиrogenность;

- отсутствие механических включений.

К растворам, предназначенным для внутрисосудистого введения (внутривенного, внутриартериального, субарахноидального), также предъявляют дополнительные специальные требования:

- изотоничность;
- изогидричность;
- изоионичность;
- определенная вязкость и ионная сила.

К суспензиям и эмульсиям тоже предъявляется дополнительное требование: они должны обладать высокой степенью дисперсности. К помещениям и технологическому оборудованию, первичной упаковке и т.д. предъявляют особые требования.

В настоящее время в СНГ создано крупное специализированное производство инъекционных форм, включающее около 300 наименований, с общим объемом выпуска более 5 млрд. ампул в год, что составляет 30% от выпуска других лекарственных форм. Эта цифра имеет тенденцию к увеличению. Широкое распространение ампулированных препаратов объясняется их преимуществами:

- быстрое и полное всасывание лекарственного вещества, при внутрисосудистом введении биологическая доступность препарата является практически стопроцентной, т.е. абсолютная лекарственная форма;
- возможность введения лекарств больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- возможность локального применения;
- возможность замены крови после значительных ее потерь и т.д.

Ампула - это небольшой сосуд, позволяющий надежно сохранить стерильность однократной дозы лекарственного вещества или его раствора. Ампулы используют для отпуска различных лекарственных форм для

инъекций (растворов, эмульсий, суспензий и др.), а также легколетучих веществ (аммиака, хлористого этила и др.) и некоторых препаратов для наружного применения (5% раствора йода спиртовой).

Исключительно важную роль играет качество ампульного стекла, которое во многом определяет стабильность водных инъекционных растворов. Оно должно быть прозрачным, легкоплавким, химически и термически стойким. В настоящее время в промышленности применяют для выделки ампул и флаконов для стерильных и асептическиготавливаемых препаратов стекла марки НС-3; НС-1; НС-2; СНС-1 и АБ-1. Иногда для повышения механической и химической стойкости ампульного стекла проводят силиконирование его внутренней поверхности. Силиконы способны покрывать стекло в виде пленки толщиной 6х10 нм. Обработанная поверхность становится гидрофобной (не смачивается водой), механическая прочность и химическая стойкость ее повышаются.

Силиконирование проводят мокрым, сухим или распылительным методами. Ампулы изготавливают из стеклодрота, полученного методом экструзии. Подготовка стеклодрота включает следующие операции: калибровка дрота для получения ампул одного объема, мойка, сушка и предохранительная упаковка стеклодрота. Затем из стеклодрота на автоматах и полуавтоматах карусельного типа выделывают ампулы.

Подготовка ампул к наполнению включает ряд операций. Наиболее ответственной из них являются мойка наружная и мойка внутренняя, так как загрязнения на наружной поверхности ампул могут попасть внутрь при наполнении их растворов вакуумным или пароконденсационным способом. При сушке ампул достигается одновременно их стерилизация.

Ход работы

Студенты должны выполнить следующие задания.

ЗАДАНИЕ № 1. Подготовить ампулы к наполнению: провести

вскрытие, наружную и внутреннюю мойку ампул, их сушку и стерилизацию.

Вскрытие ампул: Ампулы вскрывают на одинаковой высоте. На капилляре наносят насечку, круговым движением скарификатором. После нанесения насечки, ампулу вскрывают, отламывая капилляр по месту риски.

Мойка ампул: а) наружная. Вскрытые ампулы помещают капиллярами вниз в перфорированный диск, с помощью душирующего устройства на ампулы подается горячая вода очищенная, осуществляя равномерную мойку ампул.

б) внутренняя. Мойку осуществляют шприцевым способом. Ампулы поочередно одевают вертикально на иглу шприца, заполненного водой очищенной и под давлением струей воды промывают внутреннюю поверхность ампул.

Сушка и стерилизация ампул: Вымытые ампулы помещают капиллярами вниз в перфорированные диски и ставят в сушильный шкаф, сушат при 120-130°C - 20 мин, стерилизуют при 180°C - 20 мин. Или совмещают операции 200°C 15 мин.

Полуохлажденные ампулы заворачивают в пергаментную бумагу и сохраняют до заполнения раствором.

ЗАДАНИЕ № 2. Провести анализ ампульного стекла: определить марку ампульного стекла по его термической и химической стойкости. Для этого необходимо провести наполнение ампул дистиллированной водой, их запайку методом оттяжки капилляров, контроль качества запайки, стерилизацию, бракераж и оценку качества. Сделать выводы по проделанной работе.

ЗАДАНИЕ № 3. Подготовить ампулы для следующего занятия: вскрыть капилляры, провести наружную и внутреннюю мойку ампул, сушку и стерилизацию, затем упаковать в бумажные пакеты и оставить до следующего занятия.

ПРИМЕЧАНИЕ: Для анализа ампульного стекла и дальнейшей работы используются ампулы емкостью 1 мл.

При выполнении самостоятельной работы студенты должны помнить о правилах техники безопасности и правилах работы в учебной лаборатории, быть особенно внимательными при вскрытии ампул и запайке капилляров (при работе со спиртовкой).

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ К ВЫПОЛНЕНИЮ РАБОТЫ

Фенолфталеиновый метод определения химической стойкости ампульного стекла (по Д.И.Попову и В.А.Клячкиной).

Этот способ применяется редко, так как является приблизительным.

Подготовленные ампулы заполняют дистиллированной водой с индикатором 1 капля 1% спиртового раствора фенолфталеина на 2 мл воды), запаивают и делят на 3 части:

- 1 часть ампул стерилизуют 30 минут при 100°C;
- 2 часть ампул стерилизуют 20 минут при 120°C;
- 1 часть ампул составляют для контроля.

Если ампульное стекло марки НС-3 и НС-1, то розовое окрашивание не появляется даже при автоклавировании. Если это окрашивание отсутствовало при стерилизации 100°C, но появилось после автоклавирования, то эти ампулы изготовлены из менее стойкого стекла марки НС-2. Если окрашивание появилось в обоих случаях стерилизации, то ампулы изготовлены из марки АБ-1 и пригодны только для наполнения их масляными растворами.

Контроль качества запайки ампул. Простерилизованные ампулы помещают в холодный раствор метиленового синего, при наличии сколов, трещин, не качественной запайки ампул, при разности температур произойдет окрашивание раствора, что укажет на не герметичность ампул. Такие ампулы отбраковываются.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Базовый уровень

1. Назовите основные группы стерильных и асептически приготовляемых лекарственных форм.
2. Дайте полную характеристику инъекционных лекарственных форм. Назовите виды инъекций.
3. Назовите преимущества и недостатки инъекционных лекарственных форм.
4. Какие требования предъявляются к инъекционным ампульным растворам.
5. Какие требования предъявляются к помещениям для производства стерильных лекарственных форм?
6. Какие требования предъявляются к персоналу, одежде и оборудованию?
7. Дайте определение ампул как вместилища для инъекционных лекарственных форм. Какие требования предъявляются к ампульному стеклу? Какие марки стекла вы знаете? Какие марки стекла применяются для изготовления ампул? Почему?
8. По каким показателям проводят оценку качества ампульного стекла? Как определяют термическую и химическую стойкость ампульного стекла?
9. Каким изменением подвергается внутренняя поверхность стеклянных ампул под воздействием нейтральных, кислых и щелочных растворов? Как изменяется рН растворов?
10. Дайте полную технологическую схему производства ампулированных растворов. Из каких стадий она состоит?

Повышенный уровень

11. Из каких операций состоит стадия "Подготовка стеклодрота и

выделка ампул"?

12. С какой целью и на какой машине проводят калибровку стеклодрота? Каковы ее устройство и принцип работы?

13. Какими способами осуществляется мойка стеклодрота? Как они проводятся? Какие из них производительней? Какие эффективней? Для нужна предохранительная упаковка стеклодрота?

14. На каких автоматах и как производится выделка ампул из стеклодрота? Дайте характеристику. Как получаются безвакуумные ампулы?

15. Из каких операций состоит стадия "Подготовка ампул к наполнению"?

16. Как и на какой машине производят вскрытие капилляров?

17. Как и на какой машине производят набор ампул в кассеты?

18. Для чего производят отжиг ампул? Каков режим отжига ампул?

19. Как осуществляется наружная мойка ампул?

20. Какими способами и на каких аппаратах проводится внутренняя мойка ампул? Как осуществляется вакуумная мойка ампул? Каковы преимущества и недостатки этого способа?

21. Как осуществляется паро-конденсационная мойка ампул? Каковы преимущества и недостатки этого способа?

22. Как осуществляется шприцевая мойка ампул? Каковы преимущества и недостатки этого способа?

23. Какие преимущества дает использование ультразвука, вибраций, пульсаций, повышение температуры при внутренней мойке ампул?

24. Как и в каких аппаратах осуществляется сушка и стерилизация чистых ампул?

Лабораторная работа № 5: Приготовление растворов со стабилизаторами: растворы новокаина гидрохлорида, кофеина-бензоата натрия, аскорбиновой кислоты. Оценка качества. Технология инъекционных растворов, требующих специальной очистки (растворы кальция хлорида, магния сульфата, глюкозы). Оценка качества.

Цель: Закрепить теоретический материал по теме и приобрести навыки по проведению технологического процесса подготовки ампул к наполнению, приготовления и стабилизации инъекционного раствора, ампулирования, стерилизации, по проведению оценки качества готовой продукции и сформулировать выводы о правильном проведении стабилизации.

Теоретическая часть

Основная масса инъекционных препаратов представляет собой водные растворы лекарственных веществ. Все они, как правило, нуждаются в ампулах из нейтрального стекла НС-3 и НС-1. Если основу классификации инъекционных растворов составляет важнейший признак - стабильность, то их можно разделить на 2 группы:

1) Растворы лекарственных веществ, которые при ампулировании и хранении нуждаются в стабилизаторах и других формах защиты от различных видов деструкции;

2) Растворы лекарственных веществ, не нуждающиеся в стабилизации.

Стабильность раствора проверяется химическим анализом качественного и количественного содержания препарата до и после стерилизации, т.к. именно при тепловой стерилизации и хранении растворы лекарственных веществ могут подвергаться различным изменениям. Чаще всего деструктивные изменения вызываются реакциями гидролиза и окисления, иногда комплексообразования и т.д. Реакции окисления ускоряются в несколько раз под влиянием высокой температуры, света, рН среды, атмосферного и растворенного в воде кислорода. Более 40 % наименований ле-

карственных веществ, выпускаемых в ампулах требуют стабилизации, которая осуществляется химическими и физическими методами.

Растворы, требующие стабилизации, делят условно на 3 группы:

А. Растворы легко гидролизующихся веществ стабилизируют физическим (используют ампульное стекло только марки НС-3) и химическим способами - добавлением стабилизаторов:

- к растворам солей сильных кислот и слабых оснований (соли азотистых соединений: новокаин и др.; соли алкалоидов) добавляют раствор соляной кислоты 0,1 н.;

- к растворам солей слабых кислот и сильных оснований добавляют натрия гидрокарбонат (никотиновая кислота, натрия сульфат) или раствор едкого натрия 0,1 н. (кофеина-бензоат натрия);

- к растворам солей слабых кислот и слабых оснований добавляют ПАВ (дикаин, производные барбитуровой кислоты стабилизируют твином-80, к другим растворам добавляют пропиленгликоль).

Б. Растворы легкоокисляющихся веществ (новокаинамид, викасол, аскорбиновая кислота, этазол-натрий, сульфацил-натрий и др.) стабилизируют следующими способами:

а) ФИЗИЧЕСКИМИ:

- используют ампульное стекло только марки НС-3;
- используют газовую или паровую защиту;
- заменяют тепловую стерилизацию на стерильное фильтрование.

б) ХИМИЧЕСКИМИ:

- добавление антиоксидантов-стабилизаторов;
- снижение рН среды;
- добавление ВМС.

В. Растворы веществ, склонных к гидролизу и аутоокислению (растворы сердечных гликозидов, некоторых гормонов, ферментов, производных

эрготала и др.).

Такие процессы значительно ускоряются при высокой температуре и длительном нагревании. Для таких растворов изменяют режим стерилизации и для сохранения стерильности добавляют бактериостатические консерванты. В качестве консервантов в инъекционных лекарственных формах разрешены к применению:

- хлорбутанолгидрат - 0,05 - 0,5% (растворы адреналина гидрохлорида 0,1%, коргликона 0,06%; эрготала 0,05%) и др.;
- нипазол, нипагин - 0,1% (растворы конваллятоксина 0,03%, строфантина 0,05% и др.);
- фенол - 0,25-0,5% (инсулиновые препараты);
- мертиолят - 0,01% (гамма-глобулины, вакцины);
- хлороформ - 0,5% (сыворотки).

Существует отдельная группа препаратов, требующих комбинированную защиту. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным, например:

а) раствора морфина гидрохлорида требует введения 0,1 н. раствора соляной кислоты и паровой защиты;

б) раствор адреналина гидрохлорида готовят в асептических условиях, стабилизируют 0,01 н. раствором соляной кислоты, добавляют 0,1% раствор натрия метабисульфита, изотонируют 0,8% натрия хлорида и консервируют 0,5% раствором хлорбутанолгидрата.

На стабильность инъекционных растворов также влияет строгое соблюдение асептических условий их приготовления, т.к. термическая стерилизация, убивая микроорганизмы, не уничтожает воздействие продуктов их жизнедеятельности, которые могут вызвать различные изменения лекарственного вещества в растворе.

Асептика - это комплекс мероприятий, направленных на предотвра-

щение попадания в лекарство жизнеспособной микрофлоры.

Соблюдение условий асептики обязательно для всех инъекционных лекарств, независимо от того, подвергаются ли они стерилизации или нет. Ряд препаратов в виде инъекционных растворов не переносят термическую стерилизацию (растворы термолабильных веществ, эмульсии, суспензии). Некоторые лекарства сами обладают бактерицидными свойствами: гексаметилентетрамин, производные фенотиазина - аминазин, дипразин, ими-зин. В этих случаях растворы готовят строго в асептических условиях. При этом особенно важное значение имеет процесс фильтрования через бактериальные фильтры, при котором полностью удаляются микроорганизмы из раствора, обеспечивая его стерильность и апиrogenность.

Тонкая очистка достигается использованием соответствующих фильтрующих средств в виде глубинных (целлюлозно-асбестовые, материалы из полимерных волокон, стекло в виде спекшегося порошка или волокон, фарфор) и мембранных фильтров ("Владипор"- из ацетата целлюлозы типа МФА). Стерилизующее фильтрование осуществляется в установках, основными частями которых являются фильтр-держатель и фильтрующая среда (фильтрующий материал).

Раствор гексаметилентетрамина 40% готовят из препарата более высокого качества, чем обычный фармакопейный (не должен содержать амины, соли аммония, параформ) в асептических условиях, т.к. при повышении температуры происходит гидролиз препарата.

Растворы эуфиллина для инъекций 24% и 2,4% готовят без стабилизаторов из специального препарата с повышенным содержанием этилендиамина. Воду для инъекций дополнительно кипятят. Раствор разливают в токе азота, не стерилизуют.

Раствор эрготала 0,05% готовят в асептических условиях с добавлением хлорбутанолгидрата (консервант), фильтруют, разливают в ампулы в

токе диоксида углерода, не стерилизуют.

Не требуют стерилизации внутримышечные масляные суспензии «Бисмоверол» и «Бийохинол», водная суспензия метазида, эмульсия фенестерина типа М/В, приготовленные в асептических условиях. При диспергировании ультразвуком одновременно обеспечивается стерильность препаратов.

Рассматривая частную технологию инъекционных растворов, следует особо подчеркнуть, что все исходные вещества должны удовлетворять требования ГФ или другой НТД (ГОСТам и т.д.). Исходные вещества должны быть "Сорт для инъекций". Однако выделяется отдельно группа веществ, к чистоте которых даже для "сорта для инъекций" предъявляются повышенные требования. К ним относятся магния сульфата, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин, гексаметилентетрамин, натрия цитрат, гидрокарбонат натрия, кофеина-бензоат натрия и др. Для глюкозы и желатина в ГФ введено требование апирогенности, так как они являются хорошей питательной средой для развития микроорганизмов.

Лекарственные вещества, требующие специальной очистки, можно классифицировать на две группы:

1. Магния сульфат, кальция хлорид, кальция глюконат, эуфиллин и др.

а) их растворы должны быть очищены от примесей солей железа, марганца и т.д.

б) их растворы готовят без стабилизаторов.

2. Глюкоза, желатин:

а) их растворы должны быть очищены от пирогенных, красящих и белковых веществ, а также солей металлов.

б) их растворы обязательно стабилизируют.

Пирогены не могут быть разрушены или удалены ни одним методом стерилизации, поэтому их апирогенность обеспечивается использованием

апирогенных компонентов (растворителей, лекарственных веществ и т.д.) и строгим соблюдением требований асептики при приготовлении растворов.

Для удаления пирогенных веществ из этих растворов могут быть использованы химические, физико-химические и энзиматические методы очистки. Наиболее доступным и достаточно эффективным методом является обработка растворов активированным углем (0,1 %), который адсорбирует не только пирогенные и красящие вещества, но и примеси солей и гидроксидов металлов в виде коллоидных частиц и механических загрязнений. Для этого применяют активированный уголь марки "А", предварительно обработанный раствором хлористоводородной кислоты и тщательно промытый водой.

Если раствор подвергают обработке активированным углем, то лекарственное вещество растворяют не во всем объеме воды. Оставшееся количество воды используют для промывания угля на фильтре. Однако не все растворы можно обрабатывать активированным углем. Некоторые препараты (алколоиды, их синтетические заменители, гексаметилентетрамин и др.) могут частично или полностью адсорбироваться на активированном угле.

Стерилизация - это процесс уничтожения жизнеспособных микроорганизмов в объекте (в лекарстве), однако она не уничтожает продукты их жизнедеятельности (токсины или пирогенные вещества), которые вызывают пирогенную реакцию организма.

Методы стерилизации делятся на 3 группы:

1. Механическая стерилизация - стерильная фильтрация;
2. Химическая - газовая (смесь диоксида углерода и этиленоксида

/1:9/;

- с помощью химических веществ консервантов (бактерицидных - для помещений и бактериостатических - для лекарственных форм);

3. Физическая:

- радиационная (гамма-лучами);
- токами высокой частоты (ТВЧ);
- ультразвуковая;
 - УФ - лучами (бактерицидные лампы);
 - тепловая или термическая:
 - а) ИК - лучами;
 - б) автоклавирование под давлением;
 - в) текучим паром;
 - г) тиндализация;
 - д) сухим жаром.

Ход работы

Студенты по индивидуальному (или бригадному заданию) должны выполнить следующую лабораторную работу:

ЗАДАНИЕ № 1. Приготовить ампулированный раствор для инъекций со стабилизатором. Для этого необходимо:

- составить рабочую пропись на приготовление 25-100 мл раствора;
- приготовить раствор, определить (если необходимо исправить) концентрацию раствора, профильтровать, проверить прозрачность и отсутствие механических включений, в 1 -ю часть раствора добавить стабилизатор, 2-я часть раствора не стабилизируется (для сравнения);
- заполнить помеченные ампулы растворами (со стабилизатором и без него) запаять капилляры и проверить качество запайки, простерилизовать, провести бракераж ампул;
- провести контроль качества ампулированного раствора (проверить отсутствие механических включений, провести качественный и количественный анализ действующих веществ по методикам ГФ или с помощью рефрактометра, правильность наполнения ампул, окраску и рН раствора);
- оформить и сдать готовую продукцию преподавателю, оформить

регламент.

Для выполнения лабораторной работы предлагаются следующие растворы:

Растворы новокаина 1 и 2%;

Состав:

Новокаина 10,0 или 20,0

Раствора соляной кислоты 0,1 н до рН 3,8-4,5

Воды для инъекций до 1 л

Растворы аскорбиновой кислоты 5 %;

Состав:

Аскорбиновая кислота 50,0

Натрия гидрокарбоната 23,85

Натрия сульфита безводного 2,0

Воды для инъекций до 1 л

Растворы кофеина-бензоата натрия 10 и 20%;

Состав:

Кофеина-бензоата натрия 100,0 или 200,0

Раствора едкого натра 0,1 н 4 мл

Воды для инъекций до 1 л.

ЗАДАНИЕ № 2. Подготовить ампулы к наполнению для следующего занятия. Подготовленные ампулы упаковать в бумажные пакеты.

ЗАДАНИЕ № 3. По индивидуальному заданию рассчитать и составить рабочую пропись на приготовление растворов, требующих специальной очистки (25-100 мл):

- раствора кальция хлорида 10%;

- раствора магния сульфата 20%.

- раствора глюкозы 5, 10 и 25 %;

Приготовить указанные растворы согласно рабочей прописи, добавить

необходимые химические реактивы и адсорбенты, довести до кипения (при необходимости).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Базовый уровень

1. Дайте общую технологическую схему ампульного производства. Из каких стадий она состоит?

2. Из каких операций состоит стадия приготовления инъекционных растворов? Как и в каких условиях осуществляется растворение лекарственных веществ? Какие требования предъявляются к исходным лекарственным веществам?

3. Какие растворители применяются в производстве инъекционных растворов? Каковы требования, предъявляемые к ним? Дайте характеристику применяемых растворителей.

4. Расскажите о получении воды для инъекций в заводских условиях. Какая аппаратура для этого применяется? Как проверяют асептичность воды для инъекций?

5. На какие группы делятся растворы лекарственных веществ, требующие стабилизации? Какие факторы влияют на их стабильность?

6. Как осуществляется стабилизация растворов легко гидролизующихся веществ? Укажите механизм стабилизации. Приведите примеры.

7. Как осуществляется стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ? Приведите примеры.

8. Дайте классификацию и краткую характеристику механизма действия стабилизаторов-антиоксидантов. Приведите примеры.

9. Как осуществляется стабилизация растворов лекарственных препаратов, подвергающихся аутоокислению? Приведите примеры. Какие требования предъявляются к выбору консервантов?

10. Что такое газовая защита? Как она осуществляется? Для каких

растворов она применяется?

11. Какие растворы требуют комбинированной защиты? Приведите примеры, укажите пути их стабилизации.

12. Назовите лекарственные вещества, к чистоте которых предъявляются повышенные требования? Почему?

13. Растворы каких лекарственных веществ требуют дополнительную очистку? Какие способы очистки применяются для них?

14. В чем заключается особенности технологии раствора кальция хлорида? Магния сульфата? Кальция глюконата? Глюкозы? Как стабилизируют растворы глюкозы?

15. Каковы особенности технологии раствора желатина для инъекций? Как его стабилизируют? Как проводят наполнение ампул?

Повышенный уровень

16. Укажите применяемые способы фильтрования для инъекционных растворов. Какие требования предъявляются к фильтрам и фильтрующим материалам в ампульном производстве? Назовите типы применяемых фильтров и дайте их сравнительную характеристику.

17. Как проводится фильтрование с помощью мембранных фильтров? Как проверяется качество мембранных фильтров?

18. Каковы способы обнаружения механических включений в фильтрате и в ампулах?

19. Из каких операций состоит стадия "Ампулирование"? Какая аппаратура применяется для ампулирования растворов?

20. Каким способом осуществляется наполнение мелкоемких ампул? Крупноемких ампул? Каковы преимущества и недостатки этих способов? Какие способы наполнения ампул применяются для растворов, требующих газовой или паровой защиты? Для растворов с легколетучими веществами? Для вязких растворов?

21. Как оценивается наполнение ампул? Как осуществляется удаление раствора из капилляров ампул? Какие аппараты для этого применяются?

22. Какими способами осуществляется запайка ампул? Как оценивается качество запайки?

23. Что такое стерилизация? Какими методами она осуществляется? Какими способами? Какое оборудование для этого применяется?

24. Какие способы стерилизации используются в ампульном производстве? В каком режиме они проводятся?

25. Какова номенклатура инъекционных растворов, не подвергающихся термической стерилизации? Почему их не стерилизуют?

26. По каким показателям проводится оценка качества ампулированных препаратов? Какими способами? Какие приборы применяются?

27. Что такое стерильная серия? Как проверяется стерильность ампулированных растворов? Каковы особенности проверки стерильности для растворов с препаратами антимикробного действия?

28. На каких машинах и каким образом осуществляется этикетировка (маркировка) ампул?

29. На каких машинах и каким образом осуществляется упаковка ампул? Каковы устройство и принцип работы применяемых машин и автоматов?

Литература