И.С. АЖГИХИН

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

4446

ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ, ПЕРЕРАБОТАННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ

Допущено Главным управлением учебных заведений
Министерства здравоохранения СССР в качестве
учебника для учащихся фармацевтических училищ
и отделений

Научно-техническая библиотека

МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1980

99

52.82
УДК 615.45.012(075.32)

АЖГИХИН И. С. **Технология лекарств.** — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1980. — 440 с., ил.

Настоящий учебник является вторым дополненным и переработанным изданием. В нем излагаются основные положения современной теории и практики изготовления лекарств, главным образом применительно к аптечным условиям.

Учебник состоит из трех разделов: общие вопросы, технология лекарств аптечного изготовления и технология лекарств заводского производства. В первой части приводятся сведения об аптеке, ее структуре и функции, об основных руководствах по приготовлению лекарств, о массе и мере в аптечной практике, а также о биофармации как современном направлении фармацевтической науки. Вторая часть посвящена теории и практике изготовления лекарств в условиях аптеки. В ней детально рассматриваются научно обоснованные методы приготовления лекарственных форм, апробированные многолетней практикой. В третьей части кратко излагаются темы лабораторных занятий по курсу технологии лекарств применительно к работе ассистента в аптеке и приводится перечень рецептов.

Учебник составлен в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, и предназначен для учащихся фармацевтических училищ.

В учебнике 16 табл., библиография — 16 названий.

Рецензенты: преподаватель технологии лекарственных форм Ленинградского фармацевтического училища ЛИСАТОВА Т. Г. и преподаватели технологии лекарств Херсонского базового медицинского училища РЫБАЧЕНКО Г. Д. и ВИТВИЦКАЯ Л. В.

А $\frac{50700-140}{039(01)-80}$ 25—80. 4108000000

© Издательство «Медицина». Москва. 1980

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Динамическое развитие фармацевтической науки, базирующееся на постоянном прогрессе индустриального способа производства лекарств, в последние годы во все большей степени делает необходимым изменение еще сохраняющейся традиционной функции аптеки как кустарного производителя лекарств. В ряде стран аптеки давно превратились в естественных в условиях научно-технической революции посредников между населением и индустриальным фармацевтическим производством и в консультационные центры по самым различным вопросам лекарствоведения. Все это привело к созданию новых направлений в фармации, становлению новых фармацевтических дисциплин, из которых наибольшее значение для теории и практики производства лекарств наряду с биофармацией имеют клиническая фармация, общая фармакокинетика и клиническая фармакокинетика, которые оказывают интегрирующее воздействие на весь комплекс фармацевтических дисциплин и особенно на технологию лекарств.

В настоящем издании учебника исходя из сохраняющейся производственно-технологической функции отечественных аптек основное внимание уделяется аптечному способу производства лекарств, характеристика которого в каждом частном разделе учебника существенно обновлена.

Аналогичные изменения и дополнения внесены и в другие части учебника, особенно в общетеоретический раздел, в котором, в частности, впервые приводятся основные сведения по клинической фармации и клинической фармакокинетике.

Весь материал учебника изложен с учетом последних научных достижений, указаний новой нормативно-технической документации, а также конструктивных замечаний и пожеланий, содержащихся в рецензиях на первое издание.

Пользуясь случаем, автор выражает всем коллективам преподавателей фармацевтических и медицинских училищ, приславших отзывы на первое издание учебника, глубокую признательность.

Учебник написан в полном соответствии с новой программой по курсу «Технология лекарств», утвержденной в 1976 г.

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Глава I

ВВЕДЕНИЕ В КУРС ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

Лекарство — это сложная физико-химическая система, представляющая собой совокупность лекарственных веществ и фармацевтических факторов (лекарственная форма, технология и т. д.), призванная обеспечить при приеме максимальный терапевтический эффект при минимуме дозировки и побочного действия.

Наука, изучающая теоретические основы и практические способы приготовления лекарств, называется технологией лекарств, или фармацевтической технологией.

Технология лекарств является одной из основных и наиболее сложных фармацевтических дисциплин. Чтобы глубоко понять и правильно оценить особенности технологических процессов применительно к получению лекарств, необходимы знания общих и других фармацевтических дисциплин — физики, химии, фармацевтической химии, фармакогнозии, аналитической химии, биохимии, биофармации, фармакокинетики и др.

В условиях развитого социалистического общества совершенствование технологии лекарств подчинено основным политическим и хозяйственным задачам, стоящим перед страной, и определяется народнохозяйственным планом. В «Основных направлениях развития народного хозяйства СССР на 1976—1980 годы» предусмотрены создание и освоение производства новых высокоэффективных лекарственных препаратов, значительное увеличение выпуска синтетических гормонов, инсулина, эндокринных препаратов, готовых лекарственных форм для детей, внедрение новых технологических процессов производства витаминов и других препаратов. Глубокой заботой о здоровье советских людей проникнуто также Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР, опубликованное 15 октября 1977 г. «О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения», которое в целях дальнейшего улучшения обеспечения учреждений здравоохранения и населения лекарственными средствами намечает значительное расширение производства важнейших медикаментов. В области фармацевтической технологии

конкретными задачами ее развития, обеспечивающими выполнение заданий пятилетки, являются освоение производства новых и новейших лекарств и технологических процессов, всесторонняя механизация труда в аптеках (так называемая малая механизация) и комплексная автоматизация фармацевтического производства, совершенствование системы планирования и экономического стимулирования в аптечном хозяйстве и фармацевтической промышленности, широкое применение экономико-математических методов, электронной вычислительной и организационной техники, а также других достижений научно-технической революции. Залогом дальнейшего развития технологии лекарств является развитие фундаментальных исследований в этой области и их широкое внедрение в практику фармацевтического производства.

КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Лекарства имеют столь же многолетнюю историю, как и врачевание в современном понимании этого термина, т. е. с момента, когда первобытные люди перешли от «изгнания злых духов» к применению практических мер излечения, заключавшихся в использовании сначала холода и тепла, а затем трав, средств минерального и животного происхождения. Наиболее древним (из известных в настоящее время) свидетельством этого является первая в мире фармакопея, составленная в государстве Шумер 3500 лет до н. э. выдающимся врачевателем древности Лю-Лю на небольших глиняных пластинках. Этот уникальный труд был расшифрован лишь в 1956 г.

Согласно этому документу, шумерский врач при составлении лекарств обращался к растительным, животным и минеральным веществам. Наиболее популярным из последних в то время являлись натрия хлорид и калия нитрат. Из животных материалов применялись молоко, змеиная кожа, панцирь черепахи. Большинство лекарств было растительного происхождения, например кассия, мирра, тмин, части истолченных семян, части корней, ветвей, коры, камеди ивы, груши, фигового дерева, финиковой пальмы. Растения консервировали или применяли в виде порошка или небольших частей растения.

В то время уже были известны и различные химико-технические процессы (фильтрование, растворение, измельчение, экстракция кипячением, перегонка, сушка, выпаривание), на основе которых создавалась примитивная фармацевтическая технология.

Использование простейших лекарств (главным образом трав — наружно и внутрь) в лечении ран и болезней подтверждают египетские папирусы эпохи фараона Снофру (3000 лет до н. э.) и «Канон о корнях и травах», описывающий средства китайской медицины, применявшиеся при полулегендарном

императоре Шень Нуне (2800 лет до н. э.). Известный папирус Эберса (1700 лет до н. э.) включает около 800 рецептов различных лекарств, дает элементарные представления об их технологии.

В истории медицины известны имена многих ученых, внесших существенный вклад в теорию и практику лекарствоведения. Знаменитый врач Древней Греции Гиппократ (460—377 гг. до н. э.) одним из первых положил в основу лечения естественные представления; римский врач и фармацевт Гален (131—201 гг. до н. э.) впервые разработал способы получения настоек на вине, уксусе, маслах, сиропах, а также технологию пластырей и порошков; крупнейший врач и философ средневековья Абу Али Ибн-Сина (Авиценна) (980—1037) описал в «Каноне врачебной науки» такие лекарственные формы, как отвары, лепешки, пилюли, мази, и впервые потребовал проводить предварительную проверку действия лекарств на больных животных; швейцарский врач и химик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс) (1493—1541), основоположник лечебной химии — «ятрохимии», высказал удивительно глубокую для своей эпохи мысль о том, что болезни — это результат нарушения химического равновесия организма, и предложил для лечения металлы и их химические соединения.

Значительную роль в развитии технологии лекарств сыграло лекарствоведение Древней Руси. В травниках и зельницах — рукописных книгах о лекарствах — приведены описания многих соков, уксусомедов, порошков, мазей, пластырей, растираний, полосканий, масел. Внучка Владимира Мономаха — Зоя в начале XII века написала трактат «О мазях», в подлиннике хранящийся в Риме. В рукописных лечебниках обращалось внимание на качество лекарств, на способы их отличия от подделок.

Фармация Руси не пошла по пути слепого подражания иноземному, а развивалась самобытно, своим путем. Лекарства на Руси изготовлялись в зелейных лавках, где не только производилась первичная обработка сырья, но и изготавливались лекарственные формы.

В XVI—XVII веках зелейные лавки стали переходить к сравнительно крупным заготовкам лекарств для обеспечения потребности врачей («лечителей»), воинских частей, частных лиц. Ассортимент заготовок был весьма разнообразным: изготовлялись мази, пластыри, уксусы, вина, водки, различные извлечения, сиропы, сборы, растворы и т. д. По составу многие лекарства стали более сложными и ни в чем не уступали заграничным.

С целью упорядочения дела изготовления лекарств при Иване Грозном была учреждена Аптекарская палата, преобразованная в XVI веке в Аптекарский приказ, на который были

возложены функции наблюдения за приготовлением лекарств и руководство этим делом.

В 1654 г. была открыта первая в России школа для подготовки лекарей, в которой преподавались практическая фармация, медицинская ботаника, фармакология, латинский язык.

В 1701 г. Петр I издает Аптечную привилегию — указ, согласно которому производство лекарств было разрешено лишь учреждениям аптечного типа. В соответствии с этим указом в том же году была открыта аптека, явившаяся прообразом современных аптек.

Переход от опытно-практической технологии лекарств к технологии как науке начал осуществляться в XIX веке в связи с развитием машинного производства, появлением новых технологических процессов, крупными открытиями в области физики и химии. Этот период ознаменовался появлением новых лекарственных форм (таблеток, инъекционных лекарств), совершенствованием существовавших и поисками новых технологических процессов. Началась экспериментальная проверка целесообразности использования тех или иных технологических приемов в изготовлении лекарств, стали применяться методы их химической и биологической оценки.

Создание науки об условиях и способах приготовления лекарств в значительной степени было подготовлено работами выдающихся отечественных ученых XVIII и XIX столетий и в их числе прогрессивными представителями отечественной фармации. Красными буквами вписаны в историю фармацевтической технологии имена М. В. Ломоносова, Т. Е. Ловица, В. М. Севергина, Н. М. Максимовича-Амбодика, А. А. Иовского, А. П. Нелюбина, Д. И. Менделеева, А. В. Пеля, В. А. Тихомирова. Их труды наряду с работами зарубежных ученых Маргафа, Шееле, Клапрота, Мора, Фрезениуса явились краеугольным камнем стройного здания фармацевтической науки и ее составной дисциплины — технологии лекарств.

На рубеже XIX и XX веков отечественная фармация пополнилась плеядой ученых, которые после победы Великой Октябрьской социалистической революции создавали советскую фармацевтическую науку, организовывали первые в нашей стране фармацевтические учебные заведения. Это профессора Л. Г. Спасский (1868—1929), Б. А. Бродский (1872—1937), М. Г. Вольпе (1884—1940), Л. Ф. Ильин (1871—1937), Г. Я. Коган (1889—1956) и И. А. Обергард (1888—1937), представлявшие ленинградскую школу технологов и педагогов, проф. С. Ф. Шубин (1898—1942), работавший в Харьковском фармацевтическом институте, член-корр. АН Украинской ССР проф. Я. А. Фиалков (1895—1959), проф. Томского медицинского института Н. А. Александров (1858—1935) и его ученик доц. Московского фармацевтического института (ныне фармацевтический факультет I Московского медицинского института

имени И. М. Сеченова) А. С. Прозоровский, проф. Бакинского медицинского института Р. К. Алиев (1917—1966), проф. М. Х. Бергольц (1890—1951), работавший во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени С. Орджоникидзе (ВНИХФИ), академик Академии наук Грузинской ССР проф. И. Г. Кутателадзе (1887—1963), являвшийся основателем и руководителем Тбилисского научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ныне институт фармакохимии АН Грузинской ССР) и автором первых на грузинском языке учебников по технологии лекарств.

В последние десятилетия наиболее значительные достижения советской школы фармацевтической технологии связаны с именами заслуженного деятеля науки проф. И. А. Муравьева (Пятигорский фармацевтический институт), внесшего своими трудами существенный вклад в развитие теории экстракции лекарственного растительного сырья, профессоров Э. М. Уманского и А. И. Генгриновича (Ташкентский фармацевтический институт), работающих в области совершенствования технологии галеновых препаратов, проф. Е. Е. Борзунова (Киевский институт усовершенствования врачей), посвятившего свои исследования проблемам теории и практики таблетирования, проф. Д. П. Сало (Харьковский фармацевтический институт), исследовавшего новые вспомогательные вещества и лекарственные формы на их основе, проф. Ф. А. Конева (Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт), проводящего обширные исследования в области технологии инъекционных растворов, доцентов А. С. Прозоровского и Ю. А. Благовидовой (I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова; работы над проблемами экстракции, новыми эмульгаторами и их использованием для получения суппозиториев и мазей) и их учеников и последователей кандидатов фармацевтических наук А. М. Филькина (история создания фармакопей), Т. П. Литвиновой (вопросы теории фармации), Л. К. Граковской (технология лекарств заводского производства), В. Г. Ганделя (вопросы таблетирования), Ю. И. Зеликсона (лекарства для глаз), Г. П. Грядуновой (технология мазей), В. И. Грецкого (технология мазей), а также ученых Всесоюзного научно-исследовательского института фармации член-корр. АМН СССР А. И. Тенцовой (детские лекарственные формы), кандидатов фармацевтических наук М. Т. Алюшина (технология мазей), А. И. Артемьева (применение полимерных материалов в фармации), О. И. Беловой (технология лекарственных препаратов из растительного сырья).

Основы отечественной биофармации, ее теории и практики были заложены работами ученых I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова в конце 60-х — начале 70-х годов (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель).

Широкие исследования в области фармацевтической технологии проводятся и за рубежом. Основные усилия зарубежных фармацевтических школ направлены на дальнейшее совершенствование и развитие промышленных методов производства лекарств, их стабилизацию, разработку, исследование и внедрение в практику новых вспомогательных веществ и лекарственных форм, новых способов стерилизации, создание современных тароупаковочных материалов и решение вопросов терапевтической эквивалентности лекарств. Наиболее существенный вклад в эту область фармацевтической науки внесли Л. Крувчинский (Польша), Л. Затурецкий и М. Халабала (Чехословакия), Т. Трандафилов (Болгария), Д. Вагнер и Г. Леви (США), К. Мюнцель (Швейцария).

В настоящее время технология лекарств представляет собой фармацевтическую дисциплину, раскрывающую глубокие теоретические основы изыскания и исследования разнообразнейших лекарств и широко излагающую всевозможные способы их получения.

Современная научно-техническая революция поставила перед технологией лекарств ряд совершенно новых исследовательских и практических задач, решение которых позволяет качественно изменить подход к вопросам создания лекарств и к самому лекарству как мощному средству в борьбе с болезнями. Эту перспективу перед технологией лекарств открыла современная фармацевтическая наука — биофармация, которая знаменует собой новый этап в развитии лекарствоведения и базируется на строго экспериментальных данных общей и клинической фармакокинетики.

Глава II

БИОФАРМАЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Биофармация — современная отрасль фармацевтической науки, предметом исследования которой является обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ в лекарственных формах, самих лекарственных форм и терапевтическим действием, которое они оказывают. В связи с тем что фармакотерапевтическая эффективность препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных форм.

Основной задачей биофармации является максимальное повышение эффективности лекарственных веществ и снижение до минимума возможного нежелательного действия их на организм. Это означает, что в фармацевтический комплекс знаний, где ранее единственными критериями качества лекарств служили их физико-химические константы, вводятся новые положения, имеющие чисто биологическое, медицинское обоснование. Согласно биофармацевтическим представлениям, процессы получения (выделения) лекарственных веществ, способы их очистки, сушки, измельчения, получение лекарственных форм, методы введения в организм и т. д. могут существенным образом повлиять на лечебное действие. Поэтому выбор указанных факторов, носящих в совокупности название «фармацевтических факторов», должен быть научно обоснованным. Именно тщательное изучение всех аспектов получения и назначения лекарств и составляет основное содержание биофармацевтического исследования. Исходя из этого биофармацию можно определить как науку, занимающуюся изучением влияния фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарств. Из биофармацевтических представлений логически вытекает необходимость современного, более адекватного определения самого понятия «лекарство», которое, естественно, должно включать все элементы, участвующие в развитии фармакотерапевтического эффекта.

Как самостоятельная наука биофармация возникла в конце 50-х — начале 60-х годов нашего столетия (термин «биофармация» появился в научной литературе в 1961 г.). Именно в это время сначала Леви, а позднее Вагнер опубликовали результаты исследований влияния вспомогательных веществ, измельчения, вида лекарственной формы, характера технологических операций при получении лекарственных форм на степень абсорбции и концентрацию в биологических жидкостях лекарственных веществ и тем самым на их лечебное действие. С самого возникновения основным содержанием биофармации стало изучение зависимости терапевтической эффективности лекарств от следующих групп фармацевтических факторов.

1. Простая химическая модификация лекарственных веществ.
2. Физическое состояние лекарственных веществ.
3. Природа и количество вспомогательных веществ.
4. Вид лекарственной формы (путь введения препарата в организм).
5. Технологические операции, имеющие место при получении лекарств.

Первая группа факторов распространяется на случаи использования препаратов, являющихся солями различных катионов (например, натриевая или кальциевая соль новобиоцина), или замены препарата в виде соли на основание или кислоту и т. д., что исключает тождественность терапевтического действия. Практически это означает, что при сохранении неизменной основной химической структуры препарата введение в его молекулу дополнительного катиона или замена одного катиона (иона) другим может изменить фармакотерапевтическое действие препарата. Так, при замене иона водорода в аскорбиновой кислоте ионом натрия препарат при сохранении основной функции витамина С приобретает новые, нехарактерные для аскорбиновой кислоты свойства, — способность изменять электролитный баланс организма в большей степени, чем аскорбиновая кислота, угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом. Отсюда, естественно, следует вывод о недопустимости произвольной замены любого иона в молекуле лекарственного вещества, что иногда диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями. Простая химическая модификация — замена препарата в виде соли с одним катионом аналогичным в химическом отношении препаратом в виде соли с другим катионом или препаратом в виде кислоты, эфира и т. д. — чаще всего может иметь место в заводском производстве лекарств, хотя это изредка практикуется и в аптечных условиях (например, упомянутый выше натрия аскорбинат может быть приготовлен по рецепту в аптеке). Однако в практике аптеки фармацевту приходится редко сталкиваться с факторами этой группы.

Из сложного комплекса факторов второй группы — физическое состояние лекарственных веществ — наиболее существенными являются степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ. Измельчение лекарственных веществ — наиболее простая и в то же время одна из наиболее важных технологических операций, выполняемых фармацевтом при изготовлении лекарств.

Дисперсность частиц лекарственного вещества имеет не только технологическое значение (влияет на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпная масса, однородность смешения, точность дозирования и т. д.). От размера частиц в большой степени зависят скорость и полнота всасывания лекарственного вещества при любых способах назначения, исключая внутрисосудистый, а также его концентрация в биологических жидкостях, главным образом в крови. Таким образом, оказывается, что такая обычная технологическая операция, как измельчение, имеет непосредственное отношение к фармакотерапевтическому эффекту лекарств. Это впервые было доказано для препаратов сульфаниламидов, затем стероидов, производных салициловой кислоты, антибиотиков и в настоящее время для противосудорожных, обезболивающих, мочегонных, противотуберкулезных, антидиабетических и кардиотонических средств. Так, например, установлено, что при назначении сульфадиазина максимальная концентрация сульфамида в крови людей достигается на 2 ч раньше в том случае, если использован микро-

низированный (тонкоизмельченный) препарат. При этом максимальные концентрации препарата оказываются на 40% выше, а общее количество всосавшегося сульфадиазина на 20% большим, чем при назначении препарата в виде порошка обычной степени измельчения. При уменьшении размера частиц гризеофульвина с 10 до 2,6 мкм[1] резко возрастает его всасывание в желудочно-кишечном тракте, что позволяет в 2 раза снизить обычную терапевтическую дозу. Препарат кальциферол способен всасываться и оказывать лечебное действие только тогда, когда размер его частиц менее 10 мкм. Наглядное представление о зависимости абсорбции от степени измельчения дает табл. 1, в которой приведены концентрации мочегонного препарата спиронолактона (альдактона) в крови после его назначения в лекарственных формах с различной дисперсностью препарата.

Таблица 1

Зависимость концентрации спиронолактона в сыворотке крови от степени измельчения

Лекарственная форма	Доза, мг	Концентрация спиронолактона в сыворотке крови (мкг/л) через					
		2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Таблетки	400	60±19	84±17	78±18	76±18	59±10	29±4
Порошок:							
мелкий	100	193±12	146±10	114±6	80±8	57±4	26±8
наимельчайший (микронизированный)	100	276±26	248±21	194±19	126±16	78±11	20±5

Как видно из табл. 1, увеличение степени дисперсности порошка соответственно увеличивает скорость всасывания и количество поступающего в кровь лекарственного вещества. Эти данные позволяют также сделать вывод о том, что величина частиц распавшейся в желудке таблетки значительно превосходит величину частиц порошка, вследствие чего концентрация действующего вещества в сыворотке после приема таблетки значительно ниже, чем после приема порошка.

Однако выбор степени измельчения препарата в каждом конкретном случае должен быть научно обоснован. Нельзя считать правильным стремление к получению в каждом случае микронизированного порошка, так как нередко резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества вызывает или быструю инактивацию препарата, или быстрое выведение препарата из организма, или усиливает его нежелательное действие на организм. Так, резкое уменьшение размера частиц эритромицина и пенициллина вызывает значительное снижение их противомикробной активности, а в случае назначения фурантоина в виде сверхтонкого порошка заметно увеличивается токсическое действие препарата на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

[1] мкм — микрометр (0,001 мм).

До сих пор мало изученным остается очень распространенное и значительно биологическое явление — полиморфизм, т. е. способность одного и того же вещества образовывать разные по форме кристаллы. Как известно, полиморфные модификации образуют многие химические, в том числе и лекарственные вещества. При этом в случае образования полиморфных модификаций одно и то же в химическом отношении вещество обладает различными физическими свойствами. Многие лекарственные вещества имеют 4, 5 и более полиморфных модификаций (хлорамфеникол-пальмитат, ацетилсалициловая кислота, метилпреднизолон и т. д.).

Образование различных полиморфных модификаций одного и того же лекарственного вещества обычно происходит при замене растворителей, при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ, при сушке, разумеется, в случае наличия явления полиморфизма у соответствующего лекарственного вещества. Учет и рациональное использование явлений полиморфизма препаратов имеют исключительное значение для фармацевтической и медицинской практики. Дело в том, что различные полиморфные модификации одного и того же препарата характеризуются различными константами стабильности, температуры фазового перехода, растворимости и т. д., что в конечном итоге определяет как сохранность самого препарата, так и его фармакокинетическую активность.

Практически от того, какая кристаллическая модификация препарата содержится в лекарственной форме, зависят стабильность и эффективность лекарства. При этом особое значение имеет факт различной растворимости различных полиморфных модификаций препарата, так как абсорбция лекарственных веществ зависит от их растворимости. О влиянии полиморфизма на растворимость и всасывание можно судить по следующему примеру с новобиоцином (кислотой), существующим в кристаллической и аморфной модификациях. Если кристаллический и аморфный новобиоцин измельчать до частиц размером 10 мкм и затем порознь растворить в 0,1 н. растворе соляной кислоты при температуре 25 °С, то оказывается, что аморфная форма новобиоцина растворится в 10 раз быстрее, чем кристаллическая. При назначении той и другой модификации новобиоцина из расчета 12,5 мг на 1 кг массы тела в плазме крови препарат определяется только в случае приема аморфной формы новобиоцина, что весьма наглядно иллюстрирует табл. 2.

Таблица 2

Содержание новобиоцина (в мкг) на 1 мл плазмы крови

Время после приема, ч	Кристаллическая форма	Аморфная форма	Натриевая соль (официнальный препарат)
1/2	Не обнаружен	5,0	0,5
1	» »	40,6	0,5
2	» »	29,5	14,6
3	» »	22,3	22,3
4	» »	23,7	16,9
5	» »	20,2	10,4
6	» »	17,5	6,4

Необходимо помнить, что полиморфные превращения лекарственных веществ возможны как при их получении (выделении), очистке и сушке, так и при изготовлении лекарственных форм, а также в процессе хранения последних. В последнем случае полиморфные превращения зависят от условий и сроков хранения, от вида применяемых при изготовлении лекарственных форм вспомогательных веществ. Правильное использование явления полиморфизма невозможно без знания возможности полиморфных превращений того или иного лекарственного вещества.

Однако следует признать, что ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие препарата как вспомогательные вещества. В фармации под вспомогательными веществами понимается огромная группа веществ природного и синтетического происхождения, помогающих (отсюда и название — вспомогательные) получить те или иные лекарственные формы с соответствующими физико-химическими и лечебными свойствами. К ним принадлежат крахмал, глюкоза, вода, этанол, вазелин, масло какао, тальк, бентониты, двуокись углерода, аэросил, парафин, пшеничная мука, камеди, полиэтиленоксиды, различные производные целлюлозы и т. д.

В добиофармацевтический период лекарствоведения вспомогательные вещества рассматривались только как индифферентные наполнители, формообразователи, причем выбор тех или иных вспомогательных веществ диктовался чисто технологическими, а нередко просто экономическими соображениями. Для применения вспомогательных веществ нужно было только доказать, что они фармакологически индифферентны, сообщают лекарственной форме соответствующие технологические свойства и дешевы. Характерным было стремление получить или

найти вспомогательное вещество, которое бы одно позволяло получать лекарственную форму для всего ассортимента используемых в виде данной лекарственной формы лекарственных веществ. Предпринимались поиски «универсальной основы» для мазей или суппозиториев, «универсального растворителя» для инъекций, «универсального экстрагента» для извлечений из растительного и животного сырья, «универсального разбавителя» для приготовления тритураций, таблеток и т. д.

Современная научная фармация отказалась от прежнего понимания вспомогательных веществ как индифферентных формообразователей. Вспомогательные вещества, будучи своеобразной матрицей действующих веществ, сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в зависимости от природы лекарственного вещества и условий получения и хранения лекарственной формы способны вступать в более или менее сложные взаимодействия как с препаратами, так и с факторами внешней среды, например с межтканевой жидкостью, содержимым желудочно-кишечного тракта и т. д. Строго говоря, любые вспомогательные вещества не являются индифферентными в том смысле, какой обычно вкладывается в это выражение, и практически во всех случаях их применения так или иначе воздействуют на систему лекарственное вещество — макроорганизм. В зависимости от фармакотерапевтического случая и композиции лекарства так называемые вспомогательные вещества могут выполнять роль действующих лекарственных веществ и, наоборот, вещества, обычно считающиеся лекарственными веществами, — функцию вспомогательных. Так, типичное вспомогательное вещество маннит в виде сиропа выполняет функцию действующего вещества, обеспечивая слабительный эффект. В то же время такие лекарственные вещества, как витамин Е, уретан, антипирин, амидопирин и хинин, в соответствующих лекарственных формах выполняют роль типичных вспомогательных веществ в качестве антиокислителей (витамин Е) или применяются для увеличения растворимости и длительности действия ряда препаратов (уретан, амидопирин, антипирин, хинин). Все это указывает на достаточную условность градации вспомогательных и действующих веществ.

Биофармация требует при использовании любых вспомогательных веществ выяснения и учета их возможного влияния не только на физико-химические свойства лекарственных форм, но и на терапевтическую эффективность лекарственных веществ.

Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного действия лекарственного вещества, что является следствием взаимодействий лекарственных и вспомогательных веществ в процессе изготовления лекарств, в приготовленной

лекарственной форме или, чаще, после ее назначения больному. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно явления комплексообразования и адсорбции, способные резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ. Например, при назначении фенобарбитала в лекарственной форме, включающей полиэтиленоксид с молекулярным весом 4000 (суппозитории, таблетки), образуется прочный труднорастворимый комплекс (фенобарбитал — полиэтиленоксид 4000), в результате чего препарат очень плохо всасывается и практически не оказывает лечебного действия (снотворное, седативное, противосудорожное). В то же время присутствие полиэтиленоксида 4000 «не мешает» проявлению терапевтического эффекта натрия барбитала и других барбитуратов. Это лишний раз подчеркивает необходимость индивидуального подхода при выборе вспомогательных веществ.

Вспомогательное вещество кальция дифосфат, назначенный совместно с тетрациклином (в таблетке), образует с препаратом в кишечнике практически не всасывающийся комплекс. При совместном назначении ацетилсалициловой кислоты, стрихнина нитрата или апоморфина гидрохлорида с молочным порошком, бентонитами, активированным углем также наблюдается резкое угнетение процессов всасывания препаратов и соответствующее снижение их терапевтической эффективности. В присутствии вспомогательного вещества поливинилпирролидона резко уменьшается антимикробная активность такого антибиотика, как левомицетин. В то же время применением поливинилпирролидона в лекарственной форме удается повысить скорость всасывания и эффективность таких препаратов, как салициламид, преднизолон и гризеофульвин.

Весьма распространенное вспомогательное вещество — лактоза, как и все другие, далеко не индифферентно. Так, в присутствии лактозы растет скорость всасывания тестостерона, уменьшается скорость всасывания пентобарбитала и снижается активность изониазида. Большая группа лекарственных веществ в композиции с лактозой теряет свою стабильность. Необоснованное использование вспомогательных веществ является весьма частой причиной инактивации препаратов в процессе хранения лекарственных форм.

Столь же серьезное внимание биофармация уделяет и теоретическому обоснованию лекарственной формы, выяснению ее роли и места в фармакотерапии. Биофармация обогатила существовавшее представление о лекарственной форме, связанное с удобством назначения, транспортировки и хранения лекарственных веществ. По существу только со становлением биофармации лекарственная форма получила подлинно научное выражение как структурная единица не товароведения, а фармакотерапии. В результате биофармацевтических исследований была доказана существенная зависимость терапевтической эффективности, а также развития нежелательных реакций организма от вида лекарственной формы.

Биофармацевтическое исследование процессов всасывания и выведения препаратов из организма показало, что именно эти процессы в наибольшей степени зависят от вида используемой лекарственной формы. В качестве примера приведем результаты исследования влияния вида лекарственной формы на всасывание и выведение изодрина гидрохлорида и амидопирина. Препараты в виде суппозиториев и порошков, содержащих одинаковые дозы, назначали в клинике группе больных с последующим определением лекарственного вещества в моче, взятой с помощью катетера. Изадрина гидрохлорид и амидопирин достоверно обнаруживаются в моче на 5-й минуте после назначения суппозиториев и по истечении 15—20 мин в случае использования порошков. Более медленное, чем из суппозиториев, всасывание изадрина гидрохлорида наблюдалось и при назначении препарата в виде сублингвальных таблеток. Установлено более высокое содержание препаратов в биожидкости организма после назначения их в виде суппозиториев в течение всего исследования.

Таблица 3

Содержание амидопирина в моче больных при дозе препарата 100 мг

Лекарственная форма	Больной	Концентрация препарата (мкг/мл) через							
		3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	15 ч	18 ч	21 ч	24 ч
Суппозитории	А.	32,20	104,00	105,40	103,70	76,79	57,53	54,63	60,62
»	Б.	34,58	64,66	121,90	109,00	81,81	39,59	33,78	37,20
»	В.	32,98	106,60	157,80	79,43	28,23	43,54	62,81	45,12
Порошки	А.	38,53	44,85	41,96	31,93	52,25	48,79	46,44	24,80
»	Б.	14,78	29,02	61,49	64,91	54,63	12,93	39,31	30,35
»	В.	55,94	91,03	104,50	46,71	16,63	83,66	65,97	27,17

В табл. 3 приведены сравнительные данные о концентрации амидопирина в моче; препарат назначался одним и тем же больным с интервалом 1 нед.

На основании результатов биофармацевтических исследований в настоящее время установлено, что лекарственная форма оказывает вполне ощутимое, поддающееся учету влияние на процессы всасывания и выведения препаратов. Например, в зависимости от вида лекарственной формы упомянутого выше спиронолактона (см. табл. 1) содержание препарата в крови может колебаться при назначении одинаковых доз от 0,06 до 3,75 мкг/мл. Все это в конечном итоге влияет на общую тера-

певтическую эффективность препаратов. Акцентируя внимание на роли лекарственной формы в фармакотерапии, биофармация одновременно открывает возможности непрерывного совершенствования методов получения и исследования самих лекарственных форм.

Последняя группа фармацевтических факторов охватывает технологические стадии и процессы получения (выделения) лекарственных веществ, их очистки, измельчения, сушки, смешения, просеивания, растворения и т. д., а также разнообразные случаи применения специальных технологических операций при изготовлении частных лекарственных форм, например грануляция и прессование (приготовление таблеток), выливание и охлаждение (приготовление суппозиториев), фильтрация и стерилизация (приготовление инъекций) и т. д. Только биофармацевтические исследования позволили дать научное объяснение роли технологических процессов, способов получения лекарств в развитии фармакотерапевтического эффекта. До становления биофармации этому вопросу в фармации практически не уделялось внимания. Более того, в добиофармацевтический период было бы просто невозможно объяснение какой бы то ни было связи между технологическими производственными процессами и терапевтическим действием лекарств, а такая зависимость, как показано биофармацевтическими исследованиями, существует.

В настоящее время доказано, что способ получения лекарственных форм во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность. Так, от выбора способа грануляции при получении таблеток зависит степень сохранности резерпина в готовой лекарственной форме. В этом отношении особенно нежелательна влажная грануляция (грануляция продавливанием), ведущая к потере 14% препарата. Этот же метод грануляции вызывает значительное снижение терапевтической эффективности антибиотиков тиротрицина и неомицина и способствует разложению ацетилсалициловой кислоты, дихлорамина, пенициллина и других препаратов. Применив способ «раздельной грануляции» амидопирина и анальгина, можно избежать явления цементации таблеток, характерного для обычного метода грануляции этих веществ.

Большое влияние на эффективность лекарств оказывает и такой фактор, как давление прессования при получении таблеток: его величина и длительность, подобно процессу грануляции, посредством изменения микроструктуры таблеток ведет к изменению механической прочности, времени распадаемости, скорости высвобождения лекарственных веществ и, естественно, к изменению скорости их абсорбции. Поэтому современная фармация уделяет большое внимание разработке рациональных,

научно обоснованных методов получения лекарств с учетом положений биофармации о возможном влиянии самих технологических процессов на активность препаратов.

Для объективной оценки степени влияния каждого фармацевтического фактора на активность препарата биофармация использует ряд современных научных методов, среди которых наиболее широко практикуется непосредственное определение препарата (или его метаболитов) в биологической жидкости. Это особенно важно в связи с невозможностью на современном этапе прямыми методами определять терапевтическую эффективность и эквивалентность лекарственных форм. Особого внимания заслуживает тест физиологической (биологической) доступности препаратов — тщательно разработанный метод сравнительного исследования участия фармацевтических факторов в процессах всасывания и элиминации лекарственных веществ. Мерой физиологической (биологической) доступности служит отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (обычно раствор или внутривенная инъекция). В случае определения физиологической доступности по экскреции (выделению) препарата с мочой ее определяют как отношение (в процентах) количества лекарственного вещества, выделенного с мочой за известный промежуток времени после назначения препарата в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же медикамента, назначенного в той же дозе, но уже в виде стандартной лекарственной формы (раствора, ампулированного препарата).

Из данного определения физиологическая доступность может быть представлена следующей формулой:

$$ФД = \frac{A}{B} 100\%,$$

где $ФД$ — физиологическая доступность; A — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения исследуемой лекарственной формы; B — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения стандартной лекарственной формы.

Обычно физиологическую доступность определяют тремя способами: по экскреции препарата с мочой, по определению концентрации препарата в крови после однократного назначения, по определению концентрации препарата в крови после многократного его назначения.

При определении физиологической доступности любым из трех способов необходимо выполнение ряда условий, важнейшими из которых являются время отбора проб биожидкостей

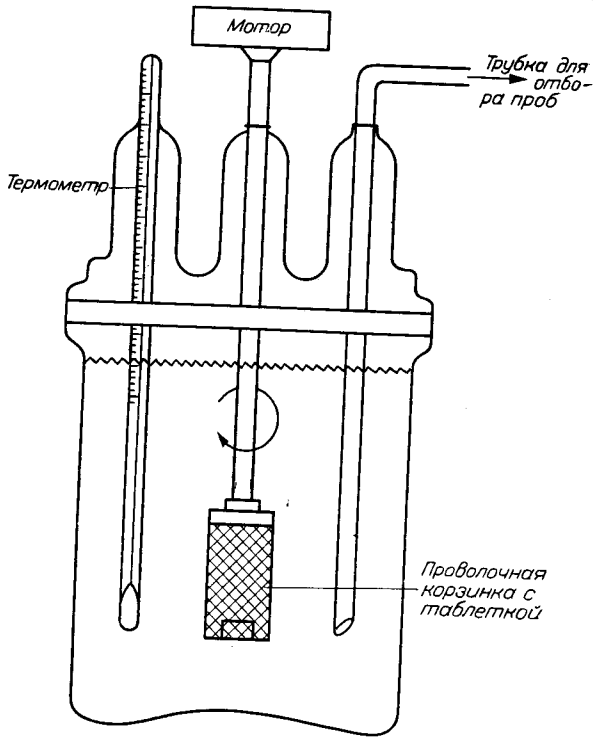

Рис. 1. Схема прибора для определения скорости растворения.

для анализа и частота отбора проб (общее время определения физиологической доступности по первому способу равняется 7—10 периодам биологического полусуществования препарата, по второму — по крайней мере 5 периодам биологического полусуществования)[1]. В настоящее время разработаны самые разнообразные методы расчета физиологической доступности препаратов.

Однако в связи со сложностью определения физиологической доступности in vivo в ряде случаев считается возможным установление роли фармацевтических факторов на модели in vitro. В частности, это широко практикуется при исследовании твердых пероральных лекарственных форм — таблеток, капсул, микрокапсул и др. В подобных исследованиях устанавливают величину скорости перехода из лекарственной формы в раствор (скорости растворения) определенного лекарственного вещества и соотносят ее со скоростью абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте. Определяя скорость растворения (высвобождения) препарата, моделируют условия его абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

[1] Период биологического полусуществования (t_{50}) — время, необходимое для выведения 50% абсорбированного организмом лекарственного вещества.

Определение скорости растворения введено впервые в XVIII издание Фармакопеи США (с. 934) и в XIII издание Национального формуляра (с. 802), в соответствии с которыми обязательным является определение скорости растворения 12 препаратов, осуществляемое двумя методами в двух различных приборах. На рис. 1 изображен прибор для определения скорости растворения. В сосуд наливают растворяющую среду в количестве 750—900 мл, в качестве которой в зависимости от природы препарата используют дистиллированную воду, раствор соляной кислоты различной концентрации, буферные растворы и т. д. Через отверстия в крышке сосуда вводят термометр, трубку для взятия проб и цилиндрическую корзинку из нержавеющей стали, насаженную на ось мотора. Исследуемую лекарственную форму помещают в цилиндрическую корзинку. Длина корзинки 3,6 см, диаметр 2,5 см. Размер отверстий в корзинке 40 меш (около 0,351 мм). Скорость вращения корзинки устанавливают в зависимости от свойств препаратов — от 25 до 200 об/мин. В процессе определения поддерживают постоянную температуру растворяющей среды (37±0,5 °С). Через установленные интервалы времени с помощью введенной в сосуд трубки отбирают для анализа пробы — по 2—3 мл на определение содержания лекарственного вещества. Взятый объем растворителя тотчас же восполняют новым. Исследуемая лекарственная форма соответствует требованиям на скорость растворения в том случае, если за известные интервалы времени из нее переходит в раствор установленное количество препарата. И время, и количество препарата, перешедшего в раствор, в этом случае варьируют в зависимости от свойств, а также целей исследования.

Биофармацевтическая концепция обогатила фармацию не только новыми идеями и теоретическими положениями, соответствующими последним достижениям современной научно-технической революции, но и сообщила исключительной силы импульс развитию прикладных отраслей фармации и в первую очередь фармацевтической технологии и фармацевтического анализа.

Строго говоря, биофармацевтические представления затронули все области фармации, приведя к осознанию необходимости переосмысления всего фармацевтического наследия, пересмотру и переоценке старых фармацевтических положений с позиций их научной, биологической значимости в полном соответствии с достижениями современного естествознания.

Глава III

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВ

Вспомогательные вещества — обширная группа материалов природного и синтетического происхождения, используемых в процессе получения лекарств как фармакокинетически обоснованных физико-химических систем.

Для создания лекарственной формы практически во всех случаях необходимо применение того или иного вспомогательного вещества. Более того, благодаря успехам синтетической химии и лекарствоведения созданы препараты гормонального или аналогичного типа действия. Разовые дозы таких препаратов составляют миллиграммы или даже доли миллиграммов, а это приводит к необходимости обязательного использования вспомогательных веществ в лекарственной форме и усиливает их роль в фармакокинетике лекарственного вещества.

Исходя из функции вспомогательных веществ как формообразователей их можно классифицировать на следующие группы: растворители; основы для мазей; основы для суппозиториев; вспомогательные вещества, используемые в порошках, таблетках и пилюлях; вещества для покрытий; поверхностно-активные вещества; вещества, увеличивающие вязкость; стабилизаторы; консерванты; корригирующие вещества; красящие вещества; газы.

Такие вспомогательные вещества, как растворители, основы для мазей, основы для суппозиториев, вещества, используемые в порошках, таблетках и пилюлях, вещества для покрытий, подробно рассматриваются в соответствующих разделах учебника. Описание же поверхностно-активных веществ, веществ для увеличения вязкости, стабилизаторов, консервантов, корригирующих веществ, красящих веществ и газов, многие из которых находят широкое применение как в лекарствах аптечного изготовления, так и в выпускаемых фармацевтическим производством, приводится ниже.

Поверхностно-активные вещества — это большая группа соединений, используемая в фармацевтической практике для улучшения технологических или терапевтических свойств различных лекарств. Применение поверхностно-активных веществ в производстве лекарств и медицине непрерывно возрастает, что связано с рядом весьма ценных их свойств — стабилизирующей и эмульгирующей способностью, значительным влиянием на мембранную проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек и т. д.

Все поверхностно-активные вещества независимо от их химической природы по способности к электролитической диссоциации обычно подразделяют на четыре группы: анионактивные, катионактивные, неионогенные и амфолитные.

К *анионактивным* относят химические соединения с анионом в виде радикала с длинной алкильной цепью, обусловливающим поверхностную активность соединения (отсюда название анионактивные). Примерами таких поверхностно-активных веществ являются обычные мыла, сульфированные спирты, натрия лаурилсульфат, натриевые соли додецил- и стерилсульфатов, эмульгатор № 1.

К *катионактивным* поверхностно-активным веществам причисляют главным образом соли четвертичных аммониевых оснований, алкиламинов, циклических аминов и т. д. Поверхностная активность соединений этой подгруппы обусловлена наличием катионов. Обычно эти вещества обладают и бактерицидными свойствами. Полярный характер катионактивных поверхностно-активных веществ предполагает их способность к различного рода химическим взаимодействиям со многими лекарственными веществами, что требует осторожного применения и обязательной проверки совместимости с индивидуальными лекарственными веществами.

К *неионогенным* поверхностно-активным веществам относят продукты конденсации окиси этилена (или пропилена) с различными высокомолекулярными жирными кислотами и спиртами, а также эфиры сорбитана, эфиры жирных кислот и сахарозы и др. В фармацевтической практике наиболее часто применяют поверхностно-активные вещества именно этой группы и среди них особенно такие, как спены — сложные эфиры жирных кислот и неполиоксиэтилированного сорбитана, твины — эфиры полиоксиэтилированного сорбитана и жирных кислот, монопальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2 и др.

Амфолитные поверхностно-активные вещества представлены главным образом производными аминокислот и аминофенолов. Поверхностная активность вещества этой группы зависит от pH среды, в которой они находятся: в кислой — они катионактивны, в щелочной среде — анионактивны.

Важнейшими представителями поверхностно-активных веществ амфолитной группы являются фосфатиды растительного и животного происхождения, получившие значительное распространение в фармацевтической и пищевой промышленности.

Из четырех групп поверхностно-активных веществ наиболее неблагоприятными в биологическом отношении являются катионактивные.

Наиболее широко используются в фармацевтической технологии, в частности в производстве лекарств аптечным способом, неионогенные поверхностно-активные вещества.

Ниже приводится краткая характеристика поверхностно-активных веществ, наиболее часто используемых в производстве

лекарств. Типичным примером анионактивных поверхностно-активных веществ являются мыла, представляющие собой смесь натриевых (или калиевых) солей высших жирных кислот — пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и т. д. Наиболее распространены натриевые соли, имеющие в обычных условиях характер твердой массы.

Мыла довольно широко используются в медицинской практике в лекарствах наружного применения в виде линиментов, лосьонов, мазей (линимент терпентинового масла, аммонийный линимент, мази «Цинкундан», «Ундецин» и т. д.). Еще более широко используется органическое мыло — триэтаноламинстеарат и натрия лаурилсульфат, представляющий собой натриевую соль сульфоэфира и высокомолекулярного спирта, получаемого из кокосового масла.

Катионактивные поверхностно-активные вещества вследствие неблагоприятного биологического действия и сравнительно низкого стабилизирующего эффекта нашли ограниченное применение в фармации как средства, понижающие поверхностное натяжение. Наиболее известные поверхностно-активные вещества этой группы — диметилцетилбензиламмония хлорид, цетилтриметиламмония хлорид, додецилдиметилдихлорбензиламмония хлорид — применяются скорее из-за своей бактерицидной активности.

Наиболее приемлемы в фармацевтической технологии неионогенные поверхностно-активные вещества, характеризующиеся большой биологической индифферентностью (по сравнению с представителями двух других групп), высокой стабильностью по отношению к кислотам, электролитам и к смене pH среды.

Моно- и диглицериды стеариновой кислоты — воскообразные продукты и высоковязкие жидкости, образующие стабильные эмульсии. Широко используются в фармацевтической промышленности и хлебопечении. Жиросахара — сложные эфиры сахарозы и одноосновных высших жирных кислот: лауриновой, пальмитиновой, олеиновой, стеариновой. Это твердые бесцветные, лишенные вкуса и запаха вещества, размягчающиеся при нагревании до 40 °С и превращающиеся в легкоподвижные жидкости при температуре выше 80 °С. Моноэфиры сахарозы и лауриновой, пальмитиновой, стеариновой кислот хорошо растворимы в воде; полные эфиры растворимы только в органических растворителях. Жиросахара отличаются полной физиологической индифферентностью и хорошими эмульгирующими свойствами.

Спены — это продукты этерификации шестиатомного спирта — сорбита, обработанного серной кислотой, и высших жирных кислот — пальмитивной, олеиновой, стеариновой и т. д.

Спен-40 и спен-60 представляют собой твердые кристаллические слабоокрашенные вещества, спен-80 — высоковязкую массу. Поверхностно-активные вещества этой группы характеризуются выраженной лиофильностью. С целью усиления гидрофильного характера спенов их оксиэтилируют (с помощью окиси этилена или полиэтиленоксидов), получая твины, иными словами, полиэтиленоксидные производные спенов.

Твины — это слабоокрашенные жидкости различной степени вязкости (твин-40 и твин-60 высоковязкие, твин-80 менее вязкой консистенции), хорошо растворимые в воде. Твин-80 разрешен ГФХ к применению в различных лекарственных формах в качестве эмульгатора, стабилизатора и сорастворителя. Однако следует иметь в виду возможность взаимодействия ряда лекарственных веществ со спенами и твинами (салицилаты, производные параоксибензойной кислоты, фенолы и т. д.).

В настоящее время известно более 2500 веществ, способных понижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз. Далеко не все из них изучены с целью выявления возможности использования в фармацевтической практике, и лишь совсем немногие получили разрешение для медицинского использования. Дело в том, что в подавляющем большинстве случаев применение поверхностно-активных веществ ограничивается их неблагоприятным биологическим воздействием или влиянием на другие компоненты лекарств. Это в первую очередь относится к синтетическим поверхностно-активным веществам.

Исследование действия поверхностно-активных веществ на организм показало, что даже многие наиболее безвредные из них — неионогенные (твины, спены) обладают определенным, так называемым коканцерогенным свойством, т. е. способностью в определенных условиях резко усиливать действие активных канцерогенов. Поэтому вполне понятно стремление впредь до установления полной безвредности синтетических поверхностно-активных веществ (а это иногда требует многих лет работы) пользоваться тщательно изученными природными веществами, обладающими поверхностной активностью и эмульгирующей способностью. Наиболее известными веществами этой группы являются ланолин и его производные (см. «Основы для мазей»), особенно спирты шерстяного воска и жидкий ланолин, лецитин, сапонины, аравийская камедь, желатин и др.

Спирты шерстяного воска получают обычно омылением ланолина. Они представляют собой бесцветную, мягкую на ощупь массу, характеризующуюся высокой эмульсионной способностью. Применяются в тех же случаях, что и ланолин.

Жидкий ланолин представляет собой экстракт определенных фракций безводного фармакопейного ланолина. Это густая, свободно текучая жидкость, желто-коричневого цвета, обладающая достаточно высокой вязкостью. Жидкий ланолин нерастворим в воде, но резко повышает свойства мазевых основ инкорпорировать водные растворы и жидкости.

Лецитин является продуктом животного и растительного происхождения и содержит обычно до 60%, а в ряде случаев

до 95% фосфатидов. Обладает высокой эмульгирующей способностью. Высокочистый лецитин используется для приготовления особо тонких жировых эмульсий для внутреннего применения.

Сапонины — природные соединения, получаемые из различных растений — солодки, мыльного дерева и т. д. Они обладают выраженной способностью понижать поверхностное натяжение; растворяясь в воде, образуют «мыльные», сильно пенящиеся растворы. Сапонины не являются фармакологически индифферентными соединениями, и их применение в качестве вспомогательных веществ, в частности поверхностно-активных, требует особой осторожности. Обычно сапонины рекомендуются в лекарствах для наружного применения.

Аравийская камедь (Gummi arabicum) представляет собой продукт плотной консистенции (обычно в виде кусочков различной величины) желтоватого цвета. Аравийская камедь медленно растворяется в воде (в двойном количестве), образуя вязкую жидкость. Обычно используется для приготовления так называемых масляных эмульсий. Она несовместима с натрия тетраборатом, крепким спиртом, кислотами, ртути дихлоридом и другими веществами. Растворы аравийской камеди в эмульсии, полученные на ее основе, склонны к микробному обсеменению и быстрому прогорканию.

Вещества, увеличивающие вязкость. Эта группа вспомогательных веществ используется главным образом для стабилизации эмульсий и для повышения вязкости мазей, суппозиторных основ и суспензий. К веществам, увеличивающим язкость, относятся продукты природного и синтетического происхождения. Чаще других применяют камеди, пектины, крахмал, агар-агар, натрия альгинат, аэросил, желатозу, производные целлюлозы, поверхностно-активные вещества, бентониты, алюминия стеарат и т. д. Применение веществ, увеличивающих вязкость, улучшает проведение технологических процессов и повышает товароведческие показатели лекарств.

Так, с большей легкостью достигается однородное распределение суспендированных лекарственных веществ в тритурационных мазях, в расплавленных суппозиторных основах; уменьшается хрупкость таких основ, трещиноватость. В то же время эти вспомогательные вещества могут оказывать выраженное влияние на такие важные характеристики лекарственных форм, как скорость высвобождения действующих ингредиентов, скорость всасывания лекарственных веществ. Например, введение в основы аэросила и алюминия стеарата резко замедляет всасывание аминофеназина, в то время как введение бентонита существенно не изменяет скорость всасывания. В ряде случаев могут замедлять всасывание крахмал, алюминия окись и т. д. В случае использования неионогенного поверхностно-активного вещества — эфира полглицерина и стеариновой кислоты (эмульгатор Т-2) в суппозиториях при значительном повышении вязкости суппозиторной основы растет и скорость всасывания ряда лекарственных веществ — калия йодида, амидопирина, стелазина и т. д.

Из широко применяемых в фармацевтической практике камедей наибольшей способностью увеличивать вязкость растворов, суспензий и эмульсий обладает трагакант.

Трагакант (Gummi Tragacanthae) представляет собой продукт слизистого перерождения паренхимных клеток сердцевины кустарников — астрагалов. Это хрупкое, плотной консистенции полупрозрачная камедь в виде кусков различного размера и формы, сильно набухающих в воде. Она трудно превращается в порошок, поэтому измельчение ее ведут в подогретых железных ступках. Порошок трагаканта поглощает до 80 объемов воды, образуя вязкие густые студни. Такие же вязкие гели образуются при диспергировании порошка трагаканта в спирте, глицерине, жирном масле, в которых, как и в воде, трагакант не растворяется. Слизь трагаканта практически не понижает поверхностного натяжения, в процессе хранения мало подвержена воздействию микроорганизмов; ее вязкость в процессе хранения возрастает.

Пектины — природные высокомолекулярные вещества сложного строения, широко распространенные в растительном мире. Они содержатся в плодах, семенах, листьях, корнях и других частях различных растений. Особенно много пектиновых веществ в плодах яблок, груш, кожуре цитрусовых, мясистых подземных частях свеклы и моркови. Пектины лучше растворяются при кипячении, образуя после охлаждения густые вязкие растворы или студни. Пектины и продукты их переработки (натриевые соли) используются для загущения и стабилизации различных жидких и мягких лекарств.

Крахмал (Amylum) картофельный, пшеничный, кукурузный и рисовый представляет собой белый порошок без запаха и вкуса. В воде не растворяется, при нагревании крахмальный порошок сильно набухает, образуя коллоидный крахмальный клейстер, характеризующийся высокой вязкостью и клейкостью. Крахмальный клейстер довольно широко используется в фармацевтической практике как склеивающее вещество при изготовлении таблеток, в качестве загустителя — в суспензиях и эмульгаторах, загустителя и стабилизатора при изготовлении эмульсий.

Агар (агар-агар, Agar-Agar) — легкие, тонкие, лишенные цвета, вкуса и запаха пластинки, получаемые высушиванием отвара некоторых видов красных водорослей. Агар в холодной воде набухает, в горячей легко растворяется, образуя вязкие растворы. В качестве загустителя агар значительно превосходит некоторые природные камеди и протеины, в частности желатин. Вязкие растворы агара обладают слабой эмульгирую-

щей способностью, однако стабилизируют эмульсии, суспензии и другие жидкие лекарственные формы благодаря своей высокой вязкости. Агар совместим с большинством известных лекарственных веществ; его растворы стабильны в широком интервале pH. Агар широко применяется также в пищевом и кондитерском производстве.

Натрия альгинат является натриевой солью природной альгиновой кислоты, выделяемой из коричневых морских водорослей. Альгиновая кислота в воде не растворяется, но сильно набухает. Натрия альгинат в виде порошка медленно растворяется в воде (лучше при нагревании и особенно хорошо в присутствии спирта, глицерина или сахара), образуя высоковязкие растворы, характеризующиеся незначительной эмульгирующей способностью.

Натрия альгинат и его растворы используются в производстве различных лекарственных форм — суспензий, эмульсий (как загуститель), таблеток и т. д., как склеивающее средство. Клеящие свойства натрия альгината в десятки раз превосходят клеящие свойства гуммиарабика и более чем в 10 раз крахмального клейстера. При использовании натрия альгината необходимо помнить, что вязкость его растворов в большой степени обусловлена наличием в растворе электролитов. Так, вязкость натрия альгината снижается при невысоком содержании в воде электролитов и, напротив, повышается при значительных количествах электролитов в растворе.

Растворы альгинатов легко подвергаются микробному обсеменению и микробной порче, поэтому их рекомендуют консервировать. Обычно в этих целях используют растворы нипагина и нипазола.

Аэросил (оксил) — аморфная двуокись кремния, представляющая собой белый мельчайший порошок с размером частиц от 4 до 40 мкм. Аэросил в воде не растворяется и не набухает, но образует в водной среде и в среде органических растворителей высоковязкие гели. Аэросил рекомендуется применять для повышения вязкости суспензий, эмульсий и мазевых основ.

Желатоза (Gelatosa) является продуктом частичного гидролиза желатина. В качестве загустителя используется в настоящее время редко вследствие нестандартности свойств, легкой микробной порчи, значительного числа несовместимостей и внедрения в практику более эффективных загустителей — производных метилцеллюлозы, бентонитовых глин, некоторых поверхностно-активных веществ, дающих высоковязкие растворы и т. д. (см. «Основы для мазей»).

Стабилизаторы. Повышение стойкости действующих веществ в готовых лекарствах достигается двумя методами: физическим и химическим. Физический метод стабилизации, являясь более физиологичным, в последнее время получает все большее применение. Он основан на защите лекарственных веществ от

неблагоприятных воздействий внешней среды (ампулирование в среде инертных газов, покрытие таблетированных препаратов оболочками, микрокапсулирование и т. д.), а также на использовании высокочистых ингредиентов и вспомогательных веществ и аппаратуры. Иными словами, метод физической стабилизации предполагает использование в фармацевтической технологии современных научных достижений и современного технологического оснащения, а также проведение широкого биофармацевтического исследования.

Все это связано с большими научными и экономическими трудностями. Поэтому до сих пор химические методы стабилизации, основанные на введении в лекарства особых вспомогательных веществ-стабилизаторов, находят значительное распространение, особенно при стабилизации растворов, суспензий, эмульсий, хотя следует сказать, что стабилизаторы вводятся и для повышения стойкости таблетированных препаратов, например амидопирина (лимонная кислота), препаратов спорыньи (аскорбиновая и виннокаменная кислота) и т. д. В случае жидких лекарств используют довольно обширный ассортимент вспомогательных веществ — стабилизаторов самой различной химической природы.

Применение стабилизаторов основано на резком угнетении процессов разложения препаратов вследствие главным образом связывания различных химических соединений, активирующих деструкцию лекарственных веществ и присутствующих в растворе в ничтожных количествах или переходящих в раствор из материалов упаковки, например из стекла. Так, для связывания щелочных компонентов стекла, вымываемых в раствор, широко применяются слабые растворы минеральных кислот, чаще других — хлористоводородной. Таким способом удается значительно повысить стабильность большой группы препаратов, являющихся солями сильных кислот и слабых оснований (новокаин, цититон, морфин и т. д.). Прибавлением слабых растворов щелочи (обычно раствора натрия гидроокиси и натрия гидрокарбоната) удается повысить стабильность в растворах препаратов, являющихся солями сильных оснований и слабых кислот (кофеин-бензоат натрия, никотиновая кислота, натрия тиосульфат).

Особенно широко в фармацевтической практике используются химические вещества, повышающие стабильность препаратов, высокочувствительных к окисляющему действию кислорода, практически всегда присутствующему в растворах. Их называют антиоксидантами. С антиоксидантами готовят инъекционные растворы очень большой группы лекарственных веществ — аскорбиновой кислоты (витамин С), аминазина, дипразина, эрготала, адреналина, новокаинамида, викасола и т. д.

В качестве антиоксидантов обычно применяют натрия сульфит, натрия бисульфит, натрия метабисульфит, формальдегид,

натрия сульфоксилат, аскорбиновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, тиоглицерол, тиомочевину, тиосорбитол, гидрохлорид цистеина, гидрохинон, пропилгаллат, лецитин, токоферолы, эфиры аскорбиновой и галловой кислот и т. д. Нередко для усиления активности антиоксидантов их применяют совместно с лимонной кислотой, виннокаменной кислотой, этилендиаминтетрауксусной кислотой и ее натриевой и кальциевой солями и т. д.

Обычно антиоксиданты применяют в весьма малых количествах, которые считаются безвредными для организма. Так, аскорбиновую кислоту применяют в концентрации от 0,02 до 0,1%, натрия бисульфит — в концентрации 0,1—0,15%, тиомочевину — в концентрации 0,005%, эфиры аскорбиновой кислоты — в концентрации 0,01—0,015%, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты — в концентрации от 0,01 до 0,075% и т. д. Однако применение стабилизаторов, естественно, требует настороженности как в отношении их возможного влияния на физиологические процессы организма, так и на активность самих лекарственных веществ. Например, имеются данные о том, что многие из используемых в парентеральных лекарствах стабилизаторов оказывают отрицательное воздействие на жизнедеятельность организма человека, в частности сульфиты (натрия сульфит, натрия метабисульфит и т. д.). В связи с этим совершенно необходимы исследования физических методов стабилизации и повышение уровня фармацевтической технологии с целью возможного применения более прогрессивных методов повышения стойкости лекарственных веществ.

Консерванты. Под консервантами понимают вещества, способные предотвратить разложение действующих ингредиентов в лекарствах, могущие произойти вследствие жизнедеятельности микробов и грибов. С современной точки зрения применение этой группы вспомогательных веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за реальной опасности их для организма человека. Дело в том, что, как правило, используемые с целью подавления жизнедеятельности микроорганизмов в лекарствах консерванты являются общими протоплазматическими ядами и могут обладать аллергическими (канцерогенным и мутагенным) свойствами. Данные токсикологии, ориентирующей на установление и проверку переносимых концентраций консервантов и применение поправки на безопасность (уменьшение в 50—200 раз дозы консерванта, не вызывающего явно отрицательного эффекта в течение длительного его применения на животных), совершенно не гарантируют так называемой безвредности того или иного консерванта.

Исследователи во многих странах открывают канцерогенные и мутагенные свойства веществ, которые длительное время считались совершенно безвредными, тем более, что не существует

отношения между количеством попадающего в организм канцерогенного вещества и вероятностью возникновения опухоли. Считается недопустимым применять консерванты в лекарствах, когда необходимый эффект может быть получен путем совершенствования технологии изготовления. В частности, с научной точки зрения, вряд ли оправдано введение консервантов для подавления микробной флоры в глазные капли, что рекомендуют многие практические работники. Обеспложенные длительно сохраняющиеся растворы (как и другие глазные лекарства — мази, примочки, промывания и т. д.) можно получить по современной технологической схеме в виде стерильных форм одноразового применения (минимсы, капсулы, ампулки и т. д.). Уже много лет такие глазные лекарства выпускают не только фармацевтические заводы, но и аптеки многих стран.

По ГФХ в качестве консервантов-антисептиков рекомендуется применять хлорбутанолгидрат 0,05—0,5% (растворы адреналина 0,1%, коргликона 0,06%, эрготала 0,05% и др.); фенол 0,25—0,5% (вакцины, препараты инсулина); хлороформ 0,5% (различные сыворотки); мертиолат 0,01% (гамма-глобулин, коклюшная и другие вакцины); нипагин 0,1% (конваллотоксин 0,03%, строфантин К 0,05%).

Основными требованиями, предъявляемыми к консерванту в фармацевтической практике, являются соответствие эмпирическому фактору безопасности и антимикробная активность в течение периода хранения и применения лекарства, хотя и этого явно недостаточно. Так, исследование бензойной кислоты и ее препаратов, десятки лет широко используемых в консервировании лекарств (и продуктов питания), показало, что даже этот известный препарат обладает коканцерогенными свойствами.

Тем не менее в связи с успехами синтетической химии наплыв веществ, которые обладают свойствами консервантов, продолжается, что требует их классификации.

Отечественные авторы классифицируют консерванты исходя из их химической природы. С этой точки зрения обычно выделяют три группы консервантов:

I. Неорганические соединения.

II. Металлоорганические соединения.

III. Органические соединения.

Неорганические соединения — соли тяжелых металлов, дающие олигодинамический эффект, а также борная кислота, натрия тетраборат, перекись водорода и т. д.

Металлоорганические соединения — главным образом препараты ртути — фениртутные соли (чаще предлагается фенилртути нитрат) — для инъекций (0,001—0,002%), глазных капель (0,005%), мазей (0,007—0,01%); мертиолат — для инъекций (0,001%), мазей (0,02—0,1%); моносепт — для консервирования глазных капель (1:2500).

Органические соединения — различные спирты (этиловый, бензиловый, фенилэтиловый, хлорбутанолгидрат и др.); фенолы (собственно фенол, трихлоркрезол); кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), сложные эфиры параоксибензойной кислоты (метиловый — нипагин, пропиловый — нипазол, бутиловый — бутабен), соли четвертичных аммониевых соединений (бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетилпиридиния хлорид, диметилдодецилбензиламмония хлорид).

Помимо физиологической опасности, примененне консервантов связано с решением ряда биофармацевтических проблем, в частности с возможным изменением активности лекарственных веществ (особенно консервантов, являющихся соединениями четвертичного аммония — бензалкония хлорида, бензетония хлорида, додецилдиметилбензиламмония хлорида, ингибирующих всасывание многих лекарственных и пищевых веществ). Поэтому применение консервантов требует большой осторожности и серьезного всестороннего исследования вопроса, включая его физиологические и биологические аспекты.

Корригирующие вещества. Эту группу вспомогательных веществ применяют для исправления вкуса, цвета и запаха в различных лекарствах, особенно применяемых в детской практике. В последнее десятилетие отмечается заметная тенденция к расширению ассортимента корригирующих веществ.

Все корригирующие вещества можно разделить на две группы: 1) *вещества, исправляющие вкус и запах и 2) вещества, исправляющие цвет.*

В первую группу входят сахар свекловичный, фруктово-ягодные сиропы, сироп сахарный, мед, сахар молочный, сахар, глюкоза, сахарин, дульцин, глицирризиновая кислота и ее соли и другие «сладкие» вещества. Сюда же относят сложные эфиры («фруктовые») — ананасный, яблочный, грушевый и т. д., различные эфирные масла — розовое, померанцевое, бергамотовое и т. д., а также пряности — продукты гвоздики, имбиря, ванилин и т. д. и вещества, снижающие вкусовые ощущения.

В последние годы в решении проблемы «вкуса» лекарств зарубежные специалисты особое место отводят так называемым интенсификаторам вкуса, являющимся в химическом отношении естественными метаболитами обмена веществ. В частности, одним из весьма перспективных корригирующих веществ подобного типа являются 5-нуклеотиды, производство которых еще в 1970 г. превысило несколько сотен тонн.

Ко второй группе корригирующих веществ принадлежат различные окрашенные сиропы (малиновый, вишневый и т. д.), природные красители (каротин, крутин, шафран и т. д.). Значительно реже в этой группе используют синтетические красители. Применение корригирующих веществ требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным влиянием этих вспомогательных веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность.

В СССР наиболее широко в качестве корригентов применяют сироп сахарный (Sirupus simplex, ГФХ, статья № 615), сироп вишневый (Sirupus Cerasi), сироп малиновый (Sirupus Rubi idaei), сироп мандариновый (Sirupus Citri unshiu) и свекловичный сахар (сахарозу).

Красящие вещества. Вспомогательные вещества этой группы применяются главным образом по соображениям безопасности (например, подкрашивание раствора ртути дихлорида для отличия его от других растворов), вследствие необходимости идентификации некоторых лекарств (например, окрашивание прессованных суппозиториев), по эстетическим соображениям, а также с целью более благоприятного воздействия на психику больных, особенно детей. Однако введение в лекарства красящих веществ, правда, в меньшей степени, чем консервантов, все же остро ставит проблему всестороннего выяснения их влияния на системы и функции организма, с одной стороны, и с другой — на возможное изменение активности лечебной субстанции в присутствии дополнительного компонента — красящего вещества.

Учитывая бесполезность красящих веществ в развитии фармакологической реакции и опасность их для организма как нежелательных химических добавок, ученые стараются ограничить сферу их применения в производстве лекарств, по возможности обходясь естественными красителями. Так, в СССР количество красящих синтетических веществ, разрешенных к применению, сократилось с 1938 г. с 7 до 3. В ряде стран (Бельгия, Дания) вообще нет разрешенных красителей.

В настоящее время в отечественной промышленности используются следующие синтетические красители: тартразин, растворы которого имеют золотисто-желтый цвет, индиго — краситель синего цвета и эозин, образующий растворы красно-розового цвета (вводится в таблетки ртути дихлорида). В опытах не установлено побочного действия тартразина на животных, однако строение ядра этого красителя заставляет ученых настороженно относиться к его применению. Считается, что необходимо дальнейшее исследование превращений тартразина у человека с целью полного исключения его отрицательного действия.

Газы. Эта особая группа вспомогательных веществ используется в практике приготовления лекарств, требующих специальной защиты от агрессивной среды (ампулирование в токе азота, углекислого газа, водяного пара и т. д.), или в качестве пропеллентов и среды в новой лекарственной форме — аэрозольных баллонов, а также в других ингаляционных лекарствах. Обычно в качестве пропеллентов применяют вещества, отве-

чающие ряду жестких требований: они не должны быть горючими, токсичными, должны быть инертными в отношении лекарственных компонентов, тары и т. д. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают фторхлорпроизводные углеводородов — так называемые фреоны. Из них наиболее часто применяются трихлорметан, дихлордифторметан, хлортрифторметан, дихлорфторметан, трифтортрихлорэтан, дихлортетрафторэтан, октафторциклобутан, трифторметан и т. д.

Необходимо обратить внимание на то, что используемые в качестве пропеллентов аэрозольных упаковок перечисленные выше фторхлоруглеводороды в физиологическом и фармакологическом отношении не являются индифферентными веществами.

Особую группу газообразных веществ составляют газы, предназначенные для так называемой холодной, или газовой, стерилизации. Некоторые из них — формальдегид, двуокись серы, известные много десятилетий, вследствие химической агрессивности не получили широкого распространения. В настоящее время основными средствами «холодной» стерилизации являются окись этилена и бета-пропиолактон. (Холодная стерилизация является новым словом в фармацевтической технологии. Она основана на методах химического воздействия на основные жизненные функции микроорганизмов — алкилировании жизненно важных ферментов микробной клетки, содержащих сульфгидрильные, карбоксильные, гидроксильные и аминогруппы.)

Окись этилена при комнатной температуре представляет собой газ. В чистом виде он огневзрывоопасен. Обычно используют его в смеси с двуокисью углерода и фреонами. Окись этилена легко проникает в материалы пластмасс и лекарственные порошки. Стерилизация окисью этилена ведется при температуре около 55 °С в течение 6—24 ч. Стерилизующая концентрация окиси этилена 450—1250 мг/л. (Для уничтожения вегетативных форм микроорганизмов эта концентрация составляет 450—850 мг/л и споровых форм — 850—1250 мг/л).

Стерилизация окисью этилена или смесью окиси этилена с другими газами (например, фреонами) осуществляется в автоклавах специальной конструкции. Наиболее рекомендуемыми режимами холодной стерилизации окисью этилена являются:

концентрация окиси этилена	— 550 мг/л
температура стерилизации	— 50°С
относительная влажность в камере	— 40%
время стерилизации	— 5 ч
или:	
концентрация окиси этилена	— 830 мг/л
температура стерилизации	— 50°С
относительная влажность в камере	— 60%
время стерилизации	— 2 ч

В связи с плохой десорбцией окиси этилена из стерилизуемых объектов рекомендуется после завершения стерилизации подвергать их длительному проветриванию. Так, по Фармакопее США время проветривания составляет 22—72 ч. Рекомендовано также применять для десорбции окиси этилена многократное вакуумирование.

Бета-пропиолактон — жидкость, при комнатной температуре не огнеопасна. Обладает сильным бактерицидным свойством. Стерилизацию бета-пропиолактоном ведут при температуре 24 °С около 2 ч. Стерилизующая концентрация бета-пропиолактона 2—4 мг/л. Холодная стерилизация является незаменимой при обеспложивании упаковок из пластмасс и других материалов, предназначенных для одноразового применения.

Следует надеяться, что этот способ стерилизации материала тары, упаковки и многих твердых и сыпучих медикаментов займет должное место и в аптечной практике. Это особенно необходимо в связи с широким внедрением пластмассовых упаковок и материалов для расфасовки и отпуска лекарств в условиях аптек. Обеспложивание пластмассовых материалов никакими другими способами, которыми в настоящее время располагают аптеки, практически невозможно из-за изменения физико-химических свойств полимеров под влиянием нагревания, облучения или применения ультразвука.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Изготовление лекарственных форм с учетом достижений современной науки является одной из важнейших обязанностей фармацевта в условиях аптеки.

Обычно лекарственную форму определяют как удобную для приема больными, транспортировки и хранения форму препарата, получаемую с помощью специальных технологических приемов и использованием большей частью вспомогательных веществ.

В соответствующем разделе уже отмечалась недостаточность такого одностороннего, по существу крайне упрощенного представления о лекарственной форме, являющейся важнейшей фармацевтической категорией. Поэтому в дальнейшем по ходу изложения материала будет приводиться краткое биофармацевтическое рассмотрение лекарственных форм.

Лекарственные формы имеют долгую историю. Появившись на заре цивилизации как неотъемлемый элемент врачевания, лекарственные формы прошли многовековой и сложный путь эволюции, в течение которого одни из них исчезали, другие появлялись. Совершенствование лекарственных форм в добиофармацевтический период лекарствоведения осуществлялось за счет расширения ассортимента лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификации технологических процессов как

разновидности процессов химической технологии, улучшения товарных свойств лекарственных форм и товароведческих методов анализа.

Классификация лекарственных форм

Согласно современным биофармацевтическим представлениям, лекарственная форма — это рациональная с фармакокинетической точки зрения, удобная для применения форма препарата, обеспечивающая оптимальное терапевтическое действие.

В настоящее время имеется несколько классификаций лекарственных форм. Наиболее распространенными являются классификации лекарственных форм в зависимости от их агрегатного состояния и в зависимости от путей введения (способов назначения).

По агрегатному состоянию различают жидкие, мягкие, твердые и газообразные лекарственные формы.

Жидкие лекарственные формы. Самой распространенной группой жидких лекарственных форм являются растворы (Solutiones). В практике более часто применяют водные, спиртовые, глицериновые, масляные растворы лекарственных веществ, а также растворы препаратов в ряде синтетических растворителей — полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этилолеате, бензилбензоате и т. д. Наиболее ценными свойствами растворов являются быстрое всасывание из них лекарственных веществ, удобство применения, уменьшение раздражающего действия препаратов, удобство и точность дозирования. Перечисленные положительные свойства растворов служат причиной постоянного расширения их ассортимента за счет перевода в растворимое состояние с помощью специальных технологических приемов и вспомогательных веществ уже известных, но трудно или совсем нерастворимых препаратов. Основной недостаток растворов — уменьшение, как правило, стабильности в них лекарственных веществ, в ряде случаев — сложность приготовления и стабилизации препаратов, большой объем, необходимость применения специальной тары.

С биофармацевтической точки зрения растворы являются наиболее предпочтительной лекарственной формой для внутреннего применения с самым высоким значением физиологической доступности препарата.

Суспензии (Suspensiones) — жидкие лекарственные формы, представляющие собой тонкие взвеси твердых лекарственных веществ в жидкой среде. В качестве последней могут служить вода, спирт, жирные масла, глицерин, синтетические растворители (полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и т. д.), в которых соответствующие лекарственные вещества обычно трудно растворимы.

Характерным для этой лекарственной формы является возможность назначать в виде жидкой взвеси лекарственные вещества со строго заданным размером частиц, регулируя тем самым скорость абсорбции.

Назначение препаратов в виде суспензий имеет ряд существенных преимуществ перед назначением их в виде твердых лекарственных форм. В то же время метастабильность суспензий как гетерогенных систем, сложность их приготовления, необходимость использования специальных технологических приемов, вспомогательных веществ и оборудования, которые могут иметь место только в условиях современного фармацевтического предприятия, все в большей степени делают нерациональным приготовление их (за редким исключением) в аптеке.

Эмульсии (Emulsa) — жидкие лекарственные формы, представляющие собой сочетания взаимонесмешивающихся жидкостей, образующих стабильные жидкие системы с помощью особых технологических приемов и специальных вспомогательных веществ — эмульгаторов. Назначение лекарственных веществ в виде эмульсий позволяет маскировать неприятный вкус, цвет, запах препаратов при одновременном уменьшении их раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и ткани. Как и в случае суспензий, эмульсии позволяют изменить характер действия лекарственных веществ, главным образом посредством воздействия на процессы их абсорбции.

Эмульсии так же, как суспензии и растворы, являются лекарственными формами универсального назначения: их применяют внутрь (ГФХ, статья № 239), наружно и в виде инъекций.

Настои и отвары (Infusa et decocta) — это водные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов, специально приготовленных для этой цели (ГФХ, статья № 349). Являясь наиболее древними лекарственными формами, настои и отвары не утратили значения и в настоящее время. Их обычно готовят в аптеках с соблюдением специальных технологических режимов для каждой группы растительного сырья: времени настаивания на кипящей водяной бане, времени охлаждения, использования соответствующих вспомогательных веществ.

Настои и отвары — типичные экстемпоральные лекарственные формы. Предполагается, что их мягкое по сравнению с индивидуальными лекарственными веществами действие обусловлено наличием нативных форм ингредиентов и комплексов их с сопутствующими соединениями.

Это крайне лабильные лекарственные формы. И дело не только в легкости их микробного обсеменения, но и в развитии в процессе хранения различных химических превращений веществ, перешедших из растительного сырья в раствор. Поэтому попытки удлинить срок годности настоев и отваров с помощью

подавления только микробной порчи не могут считаться обоснованными.

Капли (Guttae) — жидкая лекарственная форма (раствор, суспензия, эмульсия), содержащая действующие вещества в весьма высокой концентрации. Их дозируют каплями и отпускают в миниатюрных упаковках.

Линименты (Linimenta) — густые жидкости (или студнеобразные массы), плавящиеся при температуре тела и предназначенные исключительно для нанесения на кожу (ГФХ, статья № 376).

Слизи (Mucilagines) — группа жидких лекарственных форм, представляющих собой водные вытяжки из растительного сырья, обладающие весьма высокой вязкостью. Приготовление их осуществляется по индивидуальным для каждого типа сырья технологическим схемам, нередко с применением специальных вспомогательных веществ.

Кожные клеи — жидкости, оставляющие на коже после испарения растворителя эластичную пленку. Типичным примером кожного клея является коллодий.

Мягкие лекарственные формы. Мази (Unguenta) — лекарственная форма для наружного применения, имеющая мягкую консистенцию (ГФХ, статья № 709). Различают мази гомогенные (сплавы, растворы) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные). Это наиболее распространенная лекарственная форма в дерматологической практике. Однако не меньший интерес представляет использование мазей в проктологии и для введения лекарственных веществ с целью общего, резорбтивного действия. В этом случае используют так называемые ректальные мази, которые вводят в организм с помощью микробаллончиков или специальных шприцев. Путем введения в мази специальных добавок удается или резко повысить скорость всасывания лекарственных веществ, или, наоборот, значительно уменьшить интенсивность высвобождения инкорпорированных в мазевой основе действующих ингредиентов. Мази с большим содержанием порошкообразных веществ (свыше 25%) называются пастами (Pastae). Они отличаются от простых мазей некоторыми особенностями изготовления и применения.

Суппозитории (Suppositoria) — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы (ГФХ, статья № 647). Суппозитории подразделяются на ректальные, вагинальные и палочки. Их готовят методами выливания, прессования, таблетирования и выкатывания. Суппозитории местного действия делятся на слабительные, обезболивающие и противовоспалительные. В настоящее время эта лекарственная форма получает все более широкое применение в медицинской практике.

Пластыри (Emplastra) — лекарственная форма для наружного применения (ГФХ, статья № 238), обладающая способностью размягчаться и прилипать к коже при температуре тела. Различают эпидерматические пластыри, применяемые для предохранения поверхности кожи от агрессивных факторов внешней среды, для маскировки дефектов кожи и т. д., и эпидерматические пластыри, применяемые для воздействия на пораженную поверхность, диадерматические пластыри, используемые с целью воздействия на глубоколежащие ткани.

Пилюли (Pilulae) — дозированная лекарственная форма в виде шариков массой 0,1—0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы (ГФХ, статья № 535). Пилюли — древняя лекарственная форма, характеризующаяся в классическом варианте сложной технологией изготовления. Однако в настоящее время вместо ручного способа приготовления пилюль из специальных пластичных масс предложены принципиально иные методы (например, метод падающей капли), вновь расширившие области применения этой лекарственной формы.

Твердые лекарственные формы. Наиболее распространенными твердыми лекарственными формами являются таблетки.

Таблетки (Tabulettae) — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием или формированием медикаментов (ГФХ, статья № 654). Различают прессованные таблетки (собственно таблетки) и тритурационные таблетки. Особо крупные таблетки (диаметром более 25 мм) называют брикетами.

В настоящее время в нашей стране на долю таблеток приходится около 40% всех лекарств, отпускаемых из аптек. В зависимости от назначения и способа применения таблетированные препараты делятся на ряд групп.

1. Таблетки, используемые для приготовления дезинфицирующих растворов (таблетки ртути дихлорида, пантоцида и т. д.).
2. Таблетки для приготовления инъекций (таблетки дипина, натрия хлорида и т. д.).
3. Таблетки, применяемые для имплантации (таблетки тетурама и т. д.).
4. Таблетки, применяемые перорально, высвобождающие лекарственные вещества в желудочно-кишечном тракте (норсульфазол и т. д.).
5. Шипучие таблетки для приготовления растворов лекарственных веществ (в педиатрии, для ингаляций и т. д.).
6. Подъязычные таблетки (таблетки с гормонами и т. д.).
7. Сладкие таблетки (применяют в педиатрии).
8. Таблетки, используемые для приготовления спринцеваний и полосканий.
9. Прессованные уретральные и вагинальные таблетки и т. д.

Особой разновидностью являются таблетки, покрытые обо-

лочками; многослойные таблетки; каркасные таблетки, обеспечивающие заданную скорость высвобождения действующих веществ на определенном этапе пищеварительного тракта.

Драже (Dragee) — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (ГФХ, статья № 235). С современной точки зрения, драже не могут считаться рациональной лекарственной формой, способной конкурировать с таблетками, покрытыми оболочками. Сложность, трудоемкость процесса дражирования, необходимость обязательного увлажнения лекарственных веществ и т. д. значительно снижают ценность данной лекарственной формы, впервые включенной в нашей стране в Фармакопею X издания.

Порошки (Pulveres) — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести (ГФХ, статья № 565). Эта лекарственная форма является обычной экстемпоральной формой отпуска лекарств по рецептам врачей. Преимущества порошков как лекарственной формы — простота изготовления и отпуска и более быстрое всасывание по сравнению с таблетированными формами препаратов.

Сборы лекарственные (Species) представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья, иногда с примесью солей, эфирных масел и пр. (ГФХ, статья № 628).

К твердым лекарственным формам следует отнести разнообразные капсулированные препараты: лекарства в желатиновых капсулах и капсулах из других полимерных материалов, микрокапсулы, сиансулы и другие соответствующие лекарственные формы, производимые, как правило, в заводских условиях, а также многообразные по композиции и применению гранулированные препараты.

Газообразные лекарственные формы. Из этой группы наибольшее значение имеют аэрозоли, особенно аэрозольные упаковки, в которых лекарственное вещество диспергировано в пропелленте (или смеси пропеллента с подходящими растворителями). Аэрозоли могут применяться с целью общего резорбтивного действия и локального воздействия на патологические поверхности.

Распылительные аэрозоли, как правило, используются с целью общего действия. В этом виде аэрозолей лекарственные вещества характеризуются самой высокой степенью измельчения.

Душирующие аэрозоли с величиной частиц лекарственных веществ до 200 мкм широко используют для санации верхних дыхательных путей, лечения кожных заболеваний и поражений слизистых оболочек прямой кишки и т. д. Пенные

аэрозоли, как правило, содержат значительные количества поверхностно-активных веществ, образующих обильную пену.

В качестве пропеллентов в аэрозолях обычно применяют хлорфторпроизводные углеводородов, углекислоту, азот, воздух.

Классификация лекарственных форм по их агрегатному состоянию является чрезвычайно простой и удобной в практике фармацевта и врача.

В зависимости от путей введения различают:

пероральные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, драже, пилюли, гранулы, капсулы, микрокапсулы);

инъекционные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, порошки, таблетки, капсулы);

ингаляционные лекарственные формы (газы, пары, аэрозоли);

сублингвальные лекарственные формы (порошки, таблетки, растворы, пилюли, жевательные резинки);

перкутанные лекарственные формы (мази, растворы, линименты, пасты, аэрозоли);

ректальные лекарственные формы (суппозитории, мази, капсулы, аэрозоли, растворы, суспензии, эмульсии).

Способ введения лекарств через рот (пероральный) для большой группы препаратов является основным; при достаточно обоснованном выборе лекарственной формы он дает вполне удовлетворительные результаты. Основными преимуществами этого способа являются: естественность введения препарата в организм, удобство и достаточная точность дозирования. Однако при всей простоте пероральный путь введения не лишен весьма существенных недостатков: трудность (подчас невозможность) применения этого способа, например в педиатрии и при бессознательном состоянии больного; влияние вкуса, запаха, цвета лекарства; неэффективность назначения большого числа препаратов (многие антибиотики, ферменты, гормоны и т. д.); влияние пищеварительных ферментов и составных частей пищи на лекарственные вещества; зависимость скорости всасывания от наполнения пищеварительного тракта и т. д. Особенно серьезные трудности встречает пероральный способ назначения в случае поражения печени и других органов пищеварительного тракта, нарушения процессов глотания и заболеваний сердечно-сосудистой системы с явлениями застоя и т. д.

Инъекционный путь введения лекарственных веществ, получивший широчайшее распространение в медицинской практике, имеет не только замечательные достоинства (быстрота наступления эффекта, отсутствие на пути всасывания препаратов достаточно эффективных ферментных систем, инактивирующих лекарственные вещества, возможность регулировать содержание препарата в кровеносных сосудах и т. д.), но и

весьма серьезные недостатки (наличие травматического момента, возможность внесения инфекции, особенно вирусного гепатита, необходимость специально обученного персонала, сложность изготовления и хранения инъекционных лекарственных форм, повреждение нервно-мышечного аппарата, особенно у детей, повреждение эндотелия кровеносных сосудов и т. д.).

Ингаляционный способ введения лекарств в виде аэрозолей получил в последние два десятилетия значительное распространение. Этому способствовали появление аэрозольных упаковок с эффективными выталкивающими жидкостями (пропеллентами) и доказанность быстрого всасывания аэрозольных препаратов слизистыми оболочками воздухоносных полостей. При этом способе назначения может быть достигнуто как местное, так и общее действие препарата, причем эффект всасывания установлен и для носовой полости. Ингаляционные лекарственные формы могут быть применены вместо инъекций при проведении некоторых прививочных мероприятий с целью выработки иммунитета. Однако и этот способ введения лекарств не свободен от недостатков. Основными из них являются опасность прямого воздействия препарата на слизистые оболочки дыхательных путей, значительные потери лекарственного вещества в окружающую среду, а также отсутствие в фармацевтической практике до сих пор физиологически и фармакологически индифферентных пропеллентов.

Сублингвальный (подъязычный) способ характеризуется, как и ингаляционный и инъекционный, поступлением лекарственных веществ через слизистую оболочку полости рта непосредственно в кровяное русло, минуя портальную систему печени, а следовательно, позволяет назначать лабильные, легко гидролизующиеся препараты.

В настоящее время сублингвальный способ с успехом применяется для введения в организм препаратов — гормонов, спазмолитиков, некоторых антибиотиков и т. д. Однако ограниченная поверхность всасывания не позволяет достаточно широко рекомендовать этот способ назначения лекарств.

Перкутанный способ введения лекарства, т. е. назначение лекарств через неповрежденную кожу, используется только в крайних случаях из-за практической непроницаемости ее в отношении большинства лекарственных веществ. Однако имеется большая группа химических соединений и среди них весьма ядовитых, обладающих способностью, как правило, растворяться в кожной смазке и легко всасываться, вызывая тяжелые отравления. К таким соединениям относятся фосфор, фенол, салициловая кислота, ртуть, некоторые ее соли и т. д. Однако путем применения ускорителей всасывания — поверхностно-активных веществ — солюбилизаторов, а также специальных обработок кожи (горячие компрессы, припарки) нередко удается ввести через неповрежденную кожу достаточные для лечебного

воздействия дозы лекарственных веществ. После открытия в 1964 г. явления резкого усиления всасывания кожными покровами различных лекарственных веществ в присутствии диметилсульфоксида (ДМСО) перкутанный способ введения лекарств в организм приобрел большую значимость. Получен ряд лекарственных форм для перкутанного назначения препаратов некоторых гормонов, витаминов, ферментов, антибиотиков.

Однако перкутанный путь введения используется практически для локального (местного) воздействия на патологический процесс.

Ректальный (через прямую кишку) путь введения лекарственных веществ характеризуется быстротой всасывания препаратов в прямой кишке, простотой назначения, возможностью применения лекарственных веществ, разрушаемых пищеварительными соками, поступлением большей части абсорбированного препарата непосредственно в большой круг кровообращения и т. д. Особенно перспективно использование ректальных лекарственных форм в педиатрии, психиатрии, а также при токсикозах беременности, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, поражениях сердечно-сосудистой системы и т. д.

К недостаткам ректального способа назначения лекарственных веществ можно отнести кажущуюся неэстетичность и возможное раздражение слизистой оболочки прямой кишки компонентами соответствующих лекарственных форм.

Выбор способа назначения лекарственных веществ и соответствующих лекарственных форм является весьма ответственной задачей не только врача, но, с современной научной точки зрения, главным образом фармацевта.

В настоящее время имеется много данных, указывающих на значительную зависимость терапевтической эффективности лекарственных веществ, а также характера и тяжести возможных осложнений от путей введения препаратов в организм.

В принципе лекарственное вещество может поступать в организм через желудочно-кишечный тракт или минуя его, отсюда различают *энтеральное* и *парентеральное* назначение лекарств. Анатомо-физиологические особенности места введения оказывают самое значительное влияние на процессы всасывания и судьбу введенного лекарственного вещества. Например, хотя в случае применения пероральных и ректальных лекарственных форм всасывание действующих ингредиентов осуществляется кишечником (энтеральное введение), фармакокинетические процессы, имеющие место при этом, будут развиваться далеко не идентично. Поэтому логичнее разделять лекарственные формы в зависимости от анатомического участка приложения лекарств. Названные классификации являются наиболее старыми в фармации, но их придерживаются до настоящего времени.

Существуют и другие классификации лекарственных форм.

В практической деятельности большое распространение получило также деление лекарственных форм на лекарственные формы *общего действия*, к которым относят пероральные, сублингвальные и инъекционные лекарственные формы, а также некоторые виды аэрозолей, перкутанных и ректальных лекарственных форм, и лекарственные формы *местного действия* — перкутанные и некоторые виды ректальных форм и аэрозолей. Всегда следует помнить об условности такого деления, так как во всех случаях назначения лекарств имеет место процесс абсорбции лекарственных веществ, способных в зависимости от концентрации всосавшегося количества оказывать преимущественно общее или локальное (местное) действие.

Наиболее естественная классификация лекарственных форм может быть разработана только на основе биофармацевтического анализа, учитывающего как физико-химические свойства лекарственных форм, особенности методов их изготовления, так и их биологическую функцию.

ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

К технологическим операциям, наиболее часто применяемым в аптечной практике, относятся измельчение, просеивание, растворение, процеживание и фильтрование, извлечение. Помимо производственной функции, эти процессы фармацевтической технологии в значительной степени предопределяют лечебное действие изготовленных в аптеке лекарств.

Измельчение. Процесс уменьшения размера частиц материала, приводящий к увеличению удельной поверхности измельчаемого вещества, называется измельчением, или дроблением. В фармацевтической технологии процесс измельчения применяется в следующих случаях:

1) при получении товарного продукта — порошки, сборы, присыпки; 2) для обеспечения проведения основного процесса (экстракции, растворения, грануляции). В этом случае измельчение является вспомогательным процессом.

При практическом осуществлении процесса измельчения необходимо знать, до какой степени следует измельчать лекарственное вещество.

Степенью измельчения называют отношение размера наиболее крупных кусков измельченного материала до измельчения к размерам наиболее крупных кусков материала после измельчения:

$$i = \frac{d_н}{d_к},$$

где $d_н$ — размер куска материала до измельчения; $d_к$ — размер куска материала после измельчения.

В зависимости от величины степени измельчения i различают следующие виды измельчения (дробления):

крупное 2—6
среднее 6—10
мелкое 10—50
тонкое 50—100
сверхтонкое 100—10 000 (1—100 нм)

Сверхтонкое измельчение приводит к получению коллоидных частиц. Выбор машины для измельчения определяется по ГФХ (статья № 857) свойствами измельчаемых веществ и требуемой степенью измельчения.

В фармацевтической практике приходится иметь дело с двумя группами веществ:

1) аморфными — переохлажденные жидкости — стекло, смолы, полимеры (их иногда выделяют в особую группу твердых веществ);

2) твердыми кристаллическими.

Аморфные вещества (amorphus — бесформенный) характеризуются изотропией свойств, т. е. физические свойства данного вещества (упругость, теплопроводность, прочность и др.) распространяются одинаково по всем направлениям. Это означает, что при измельчении аморфное тело будет распадаться по самым разнообразным непредвиденным направлениям (неправильный излом). Если аморфное тело охладить, то оно будет образовывать ложнокристаллическую структуру и станет более хрупким. Измельчать его будет легче.

Вообще силы сцепления между элементарными частицами аморфных тел невелики и аморфные вещества легко измельчаются (смолы, полимеры, аморфный кремний, вольфрам и т. д.).

Кристаллические вещества характеризуются наличием кристаллической структуры. Кристаллы этой структуры могут быть самыми разнообразными по форме (в настоящее время различают 14 кристаллографических типов решеток). По характеру взаимодействия между частицами могут быть атомные, ионные и молекулярные решетки.

Кристаллические тела в отличие от аморфных отличаются анизотропией свойств — физические свойства кристалла неодинаковы по различным направлениям. Прежде всего это относится к механической прочности кристалла: кристаллы легче всего раскалываются по определенным плоскостям.

Цель измельчения кристаллических веществ заключается в разрушении кристаллической решетки, переводе тела в мелкодисперсное состояние.

Для того чтобы быстро и с наименьшими затратами энергии провести измельчение кристаллических тел, необходимо знать строение и тип кристаллической решетки измельчаемого вещества.

К задачам измельчения относятся: 1) уменьшение расстояния между элементарными частицами и увеличение удельной поверхности вещества; 2) получение веществ с несколько из-

мененными свойствами, в том числе и физико-химическими. Измельченные вещества лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях и т. д. Это объясняется как увеличением удельной поверхности вещества, так и обнажением большого числа чистых поверхностей и образованием свободных радикалов. Например, при измельчении силикагеля происходит разрыв связей по поверхности кристаллов, обнажаются чистые поверхности, увеличивается удельная поверхность, что приводит к увеличению адсорбционной способности.

Различают два основных вида измельчения в зависимости от характера прилагаемой силы и свойств тела: 1) объемное дробление; 2) поверхностное дробление.

Объемное дробление. Сила при этом типе измельчения, вызывающая разрушение тела, приложена перпендикулярно к дробимому телу. Различают следующие виды объемного дробления: раздавливание, раскалывание, стесненный и свободный удары. Процесс объемного дробления складывается из нескольких стадий: 1) стадии упругой деформации; 2) стадии пластичной деформации; 3) собственно дробления.

На стадии упругой деформации тело под влиянием приложенной силы подвергается деформации сжатия (т. е. сближения элементарных частиц по горизонтали и вертикали), при этом размеры тела уменьшаются. При сближении элементарных частиц возрастают силы упругости, возникающие вследствие увеличения силы взаимного отталкивания. Эти силы упругости, противодействуя силам деформации, подчиняются закону Гука, согласно которому напряжение деформированного тела пропорционально относительной деформации. Из этого закона следует, что чем больше деформация, тем больше напряжение тела.

Если на этой стадии дальнейшее приложение сил прекратить, то сжатое тело приобретает первоначальную форму (отсюда понятие — обратимая, упругая деформация). Тело возвращается к первоначальной форме потому, что действие сил упругости направлено на восстановление его первоначальной формы.

При несколько больших напряжениях, превышающих предел упругости, тело теряет упругие свойства и начинает деформироваться (каждому телу присущ определенный предел упругости). Начало процесса деформации тела знаменует начало второй стадии измельчения — стадии пластичной деформации. Происходящая на данной стадии потеря упругих свойств телом выражается в изменении его формы. При напряжениях, превышающих предел упругости, возникают так называемые остаточные деформации. Но деформация пластична, и тело еще не разрушается. Если снять приложенную силу, то тело сохранит целостность новой формы. Стадия заканчивается по достижении напряжения, равного пределу прочности тела. Если

продолжать воздействие силы на тело, то оно начинает разрушаться. Наступает последняя стадия процесса измельчения — стадия собственно дробления. Она характеризуется тем, что для данного тела при повышении предела его прочности целостность кристаллической решетки тела нарушается.

В теле (кристаллах) появляются микротрещины по плоскостям спайки в кристалле, т. е. по плоскостям наименьшей прочности, после чего наступает его разрушение.

От прочности тела в огромной степени зависит количество энергии, которое затрачивается на это дробление.

Поверхностное дробление основано на деформации сдвига в случае, когда к телу приложены две силы: 1) перпендикулярно к поверхности тела и 2) тангенциально (по касательной к поверхности тела — параллельно его плоскости).

При таких условиях происходит перекос и срыв тонких пластин (слоев) с поверхности тела (отсюда и термин «поверхностное дробление»). В этом случае стадии измельчения те же, что и при объемном дроблении (упругая и пластичная деформация и собственно дробление). Продукт при таком типе измельчения состоит из более мелких частиц.

В реальных условиях имеет место сочетание поверхностного и объемного дробления — продукт измельчения при этом будет состоять из частиц разного размера (крупных и мелких). Если необходим продукт с частицами определенного размера, то измельченный материал подвергают ситовой классификации, т. е. просеиванию.

Просеивание. В результате дробления в измельченном материале образуются частицы самой разнообразной величины.

Для достаточно точного определения размера этих частиц (а это необходимо для оценки измельченного материала) существуют следующие методы:

1. Воздушная сепарация — разделение частиц в псевдоожиженном слое. Более крупные частицы в этом случае располагаются внизу, менее крупные — в центре, мелкие — вверху. В фармацевтической практике этот метод разделения применяется редко.

2. Гидравлическая классификация — разделение частиц по скорости их оседания. Также редко применяют в фармацевтической практике.

3. Ситовая классификация — разделение материала на фракции с помощью сит. Является основным методом работы в фармацевтической технологии.

В результате простого просеивания, т. е. просеивания через одно сито (в дальнейшем мы будем говорить только о просеивании через одно сито), исходный материал делится на две фракции: 1) просев (нижний продукт) — материал, прошедший сквозь сито; 2) отсев (верхний продукт) — материал, не прошедший сквозь сито и оставшийся на сите, т. е. наверху.

Форма отверстий в сите (сетке) может быть круглой, квадратной, прямоугольной (две последние применяются крайне редко).

Форма отверстий сита выбирается в соответствии с природой просеиваемого материала и зависит от способа получения сита.

В зависимости от способа получения различают следующие виды сит: 1) сетчатые, 2) перфорированные (штампованные), 3) колосниковые.

По используемым материалам сетки сита бывают матерчатые и синтетические (тканые, плетеные, вязаные), проволочные (сварные, стержневые, крученые, сборные).

Сетчатые сита представляют собой сетку из матерчатых, проволочных или синтетических нитей (капрон, нейлон, лавсан). Из матерчатых нитей главным образом применяют шелковые (шелковые сита), а в случае использования проволоки — специальные сорта нержавеющей стали и латунь (сплав меди и цинка в равных соотношениях). Образование ситовой поверхности (переплетение) всегда производится в определенном порядке в соответствии с так называемой формулой сита.

Перфорированные (штампованные) сита — это металлические пластины с частыми круглыми или квадратными отверстиями (пробивными). Материалом для изготовления перфорированных сит являются нержавеющая сталь, алюминий, жесть. Сита прочные и долговечные. Недостаток металлических сит — невозможность получить мелкие отверстия (наименьший диаметр отверстия металлического сита 0,3 мм).

Колосниковые сита представляют собой сочетания металлических фасонных пластин (стальных или чугунных). Их часто называют колосниковыми решетками. Это очень прочные и тяжелые сита. Производительность их невелика. Применяются редко и только в случае просеивания крупного твердого материала.

Все сита нумеруют в зависимости от величины отверстия и типа материала, из которого они изготовлены.

В ГФХ имеется статья № 857 «Измельчение и просеивание», содержащая номера сит по Государственному стандарту, которые применяются в фармации. Для фармацевтического ситового анализа лекарственного материала используется (по ГФХ) 16 сит с отверстиями размером в свету от 0,1 до 10 мм.

Номер шелкового сита по ГОСТ 4403—67 указывает, какое количество отверстий приходится на 1 см. Номер металлического проволочного сита соответствует размеру стороны отверстия в свету в миллиметрах. Номер пробивных сит с круглыми отверстиями соответствует диаметру отверстий в миллиметрах, умноженному на 10. Полнота просеивания в большой степени зависит от влажностси материала. Излишняя влажность вызывает слипание отдельных частиц, забивающих сетки и прилипающих к ней. Сухой материал, как правило, просеивается лучше.

Однако если просеиваемый материал слишком сухой, может возникнуть явление электризации. Возникновение электрического заряда при трении различных тел (в данном случае сита и материала) носит название трибоэлектрического эффекта. В результате этого явления может произойти слипание частиц и увеличение их размера, что резко снижает просеиваемость. Кроме того, просеиваемый материал может принять противоположный по сравнению с ситом заряд. В этом случае будет происходить взаимное отталкивание сетки и материала и просеивание резко замедлится. Поэтому при просеивании необходимо каким-то образом снимать возникающие на сите и в материале заряды. Это можно сделать заземлением сита или с помощью радиоактивных изотопов (^{60}Co), которые обладают способностью снимать заряд с материала.

Еще одним неудобством просеивания слишком сухого материала является значительное пылеобразование, которое возникает при трении сухого материала и которое в случае, если сито не закрыто, может привести к большим материальным потерям и загрязнению воздуха. Поэтому просеивание пылящих порошков проводят под тягой, а сито накрывают крышкой.

Процеживание и фильтрование в аптечной практике используют для очистки лекарств от нерастворимых примесей.

Процеживание применяют для удаления сравнительно грубозернистых примесей; фильтрование предполагает более тщательную очистку жидкости, в том числе удаление мелких взвешенных частиц (мутей), делающих раствор не вполне прозрачным.

Фильтрование и процеживание представляют собой процессы пропускания жидкости через различные пористые материалы, дающие возможность относительно свободного протекания раствора, но механически задерживающие нерастворимые примеси, иногда поглощающие их, а также некоторые растворимые вещества (адсорбция).

В аптечной практике для процеживания обычно используют гигроскопическую, по возможности длинноволокнистую, вату, гигроскопическую марлю, вату вместе с марлей, полотно, бязь, редко фланель; в специальных случаях — длинноволокнистый асбест. Весьма интересно изучение новых синтетических волокнистых материалов — ваты из капрона, перлона, лавсана и т. п.

Фильтрование производят при помощи фильтровальной бумаги и стеклянных фильтров.

Для удобного использования фильтрующих материалов одновременно с ними применяют воронки из стекла. По-видимому, в большом числе случаев пригодны также воронки из пластмасс. Наиболее часто применяют простейшие гладкие стеклянные воронки, имеющие при вершине угол 45° и 60°.

Последние обычны при химических лабораторных работах. При наличии узкогорлых флаконов воронки для удобства использования должны иметь достаточно узкую сточную трубку. Кроме того, во избежание боя и попадания в раствор мелких осколков стекла воронки, особенно их сточные трубки, должны быть достаточно толстостенными. Удобны, но, к сожалению, практически не используются воронки с шарообразным вздутием при вершине конуса, служащие для приготовления толстого и крепко держащегося фильтра из ваты.

Иногда рекомендуются, но для аптечной работы совершенно излишни воронки, имеющие угол 60° и редкие рифли или продольные выступы на внутренней поверхности. При аналитических работах эти воронки, предназначенные для фильтрования через гладкие бумажные фильтры, очень удобны и дают большой выигрыш во времени.

Для аптечных работ весьма желательно, но пока еще не вырабатываются промышленностью, стеклянные воронки с невысокими продольными выступами, расположенными снаружи на месте перехода вершины конуса воронки в сточную трубку и служащие для облегчения выхода из склянки воздуха, вытесняемого фильтруемым раствором (пластмассовые воронки этого типа имеются в продаже).

При использовании волокнистых материалов, в частности ваты, небольшой кусочек последней аккуратно подвертывают со всех сторон по направлению к центру с таким расчетом, чтобы получился округлый тампон. Последний подвернутыми краями вниз надевают на кончик стеклянной палочки или на сжатый кончик пинцета и вкладывают в устье воронки. Для надежной фиксации тампона внутреннюю поверхность воронки целесообразно слегка увлажнить.

Процеживание небольших количеств жидкостей через марлю, полотно и другие ткани также производят с помощью воронок, и этот процесс не нуждается в специальных пояснениях. Не следует применять слишком большие куски ткани, так как, не говоря уже о значительных потерях жидкости вследствие впитывания в ткань, углы последней, свисая из воронки вниз, работают наподобие сифона, вызывая значительные потери жидкости.

При процеживании больших количеств жидкостей целесообразно использовать специальные держатели, имеющие вид квадратной, обычно деревянной, рамки с вертикально укрепленными по углам односторонними остриями, на которых укрепляют углы куска ткани. Удобны тенакулы, имеющие вид раздвижных рамок и позволяющие поддерживать колаторки различной величины. Тенакулу вместе с укрепленной колаторкой помещают на чашку, таз, кастрюлю, широкое горло банки или на специальный четырехногий штатив, поставленный над приемным сосудом.

При процеживании сквозь ватно-марлевые колаторки используют воронки, на которых расправлен кусок марли, сложенный вдвое в виде квадрата; между его слоями уложен равновеликий или меньший тонкий кусочек ваты.

Фильтрование сквозь фильтровальную бумагу производят при помощи гладких или складчатых фильтров, вложенных в воронку. Гладкие фильтры представляют собой круглый кусок фильтровальной бумаги, сложенный вчетверо по двум взаимно перекрещивающимся складкам. Одну из сторон получившегося равнобокового сектора круга оттягивают в виде кармана и вкладывают в воронку с углом 60°. Гладкие фильтры приспособлены для аналитических работ; в обычных воронках они работают медленно и для аптечных работ неудобны.

Плоеные (складчатые) фильтры имеют вид круга, сложенного в 16—32 складки в виде гармоники. Кончик такого фильтра укрепляют при помощи ватного колпачка и вкладывают возможно глубже в воронку. Расправленный фильтр опирается на стенки воронки своими ребристыми выступами. Верхний край фильтра должен располагаться несколько ниже края воронки. Не следует делать излишне острых фильтров: их носик при наливании в них жидкости очень легко прорывается.

Подготовленные фильтры перед использованием следует переворачивать наружной стороной внутрь и предварительно промывать чистым растворителем или в отдельных случаях раствором, предназначенным для фильтрования. Это промывание необходимо для удаления с наружной стороны фильтра волосков материала, из которого он сделан. В противном случае раствор неизбежно подвергается вторичному загрязнению. Нужно запомнить правило: не сливать промывную жидкость из воронки в отпускную склянку. Волоски, попадающие внутрь последней, удаляются подчас с очень большим трудом. Во избежание напрасной потери времени для полоскания отпускной склянки следует употреблять лишь последнюю, обычно третью, а при получении инъекционных растворов — даже пятую порцию промывной жидкости.

Воронку с промытым фильтром укрепляют в кольце специального штатива или вставляют непосредственно в отпускную склянку. В последнем случае между внутренней стенкой горлышка склянки и сточной трубки воронки необходимо устраивать прокладку из вчетверо сложенной и перегнутой под прямым углом узкой полоски пергамента, целлофана или плотной бумаги для свободного выпуска воздуха из отпускной склянки. Кроме того, необходимо следить, чтобы выпускной кончик воронки располагался ниже внутреннего отверстия горла склянки. В противном случае неизбежно выбрасывание постепенно сжимающегося воздуха из склянки, наполняющейся фильтратом, внутрь воронки с одновременным выталкиванием ватного фильтра или прекращением фильтрации.

Качество фильтрации, т. е. полнота удаления суспендированных примесей, зависит от плотности фильтра, или, точнее, от поперечника фильтровальных капилляров, а также их длины и извилистости. При применении более толстой и плотной фильтровальной бумаги, а также при утолщении и особенно при уплотнении ватных тампонов качество фильтрации возрастает. Скорость фильтрования при этом уменьшается. По закону Пуазейля скорость фильтрации определяется соотношением:

$$S = \frac{V}{t} = \frac{\pi r^4 \cdot P \cdot F \cdot N}{8\eta \cdot l},$$

где S — скорость фильтрования; V — объем фильтрата; t — время фильтрования; r — радиус сечения фильтрующих капилляров; P — давление фильтрации, т. е. разница давлений по обе стороны фильтра; F — поверхность фильтра; N — число капилляров на единицу фильтрующей поверхности; η — вязкость жидкости; l — средняя длина капилляров.

Используя процеживание, особенно фильтрование, необходимо твердо помнить о том, что фильтровальные материалы нельзя уподоблять ситам, отделяющим частицы, поперечник которых превышает поперечник отверстий сита. Необходимо учитывать, что некоторые фильтровальные материалы, в том числе фильтровальная бумага, являются адсорбентами ионообменного типа.

Обычная фильтровальная бумага содержит в своем составе ряд зольных примесей, в том числе соли трехвалентного железа. Эта примесь часто является причиной порчи ряда растворов. Например, растворы натрия салицилата при фильтровании сквозь бумагу часто розовеют, растворы танина темнеют, растворы адреналина и многих других фенольных соединений окисляются, теряя свое фармакологическое действие. При необходимости фильтрования таких растворов обязательно применение стеклянных или бумажных фильтров из беззольной бумаги.

Применение фильтровальных материалов, способных легко окисляться, нецелесообразно при фильтровании растворов сильных окислителей ($KMnO_4$, $AgNO_3$, CrO_3).

Предварительное многократное промывание бумажных фильтров и ваты горячей водой, удаляющей большинство легко окисляющихся примесей, значительно увеличивает устойчивость названных материалов к действию перечисленных окислителей.

При фильтровании водных растворов едких щелочей, имеющих концентрацию менее 20%, не следует пользоваться фильтрующими материалами, содержащими клетчатку, например фильтровальной бумагой. Под воздействием этих растворов клетчатка сильно набухает и становится студенистой. При этом фильтрование прекращается, а бумажные фильтры, как

правило, прорываются. Водные растворы едких щелочей крепче 20%, а также их спиртовые растворы хорошо фильтруются сквозь бумагу, которая становится при этом полупрозрачной.

Для фильтрования растворов окислителей и щелочей, а также концентрированных кислот в случае необходимости может быть использован хорошо промытый соляной кислотой и водой, а затем прокаленный длинноволокнистый асбест. Для удобства его применения целесообразно в обычную стеклянную воронку вкладывать сначала круглую перфорированную фильтровальную пластинку из фарфора.

В фармацевтической практике при изготовлении жидких лекарств или при очистке их ингредиентов никогда не следует применять стеклянной ваты. Она дает значительное количество очень тонких, малозаметных, но тем не менее очень опасных стеклянных обломков в виде игл.

Для модернизации операций процеживания и фильтрования, а также для сокращения значительного расхода фильтровальных материалов рекомендуется применять стеклянные фильтры.

Стеклянные фильтры представляют собой пористую пластинку, получаемую спеканием при высокой температуре стеклянного порошка, содержащего зерна определенной одинаковой величины. Пористые стеклянные пластинки впаивают в стеклянные воронки или другие обоймы, имеющие различную форму.

Для фармацевтической практики наиболее удобны фильтры в форме воронок Бюхнера, имеющие верхнюю часть в форме цилиндра разной ширины и высоты. Вследствие меньшей площади фильтрующей поверхности и связанной с этим меньшей скоростью фильтрования (см. формулу на с. 54) обычные конические воронки менее целесообразны.

Стеклянные фильтры, соответственно средней величине поперечника пор фильтрующих пластинок, выпускаются в настоящее время под пятью номерами (табл. 4). Фильтр № 5 в аптечной работе не применяется. Фильтр № 1 заменяет процеживание сквозь вату, фильтр № 2 — обычную фильтровальную бумагу, фильтр № 3 обеспечивает очистку раствора, равноценную фильтрованию сквозь плотную фильтровальную бумагу, фильтр № 4 — сквозь очень плотную.

Фильтры № 3 и 4, особенно последний, быстро загрязняются. Очистку стеклянных фильтров производят промыванием водой под небольшим давлением; вполне достаточно давление в водопроводной сети. Воду подводят к фильтровальной пластинке со стороны сточной трубки фильтра при помощи резинового шланга. Для удаления плохо отмывающихся органических загрязнений стеклянные фильтры очищают теплой хромовой смесью или свежеприготовленной смесью концентрированной соляной кислоты с калия перманганатом (держать под тягой!).

Таблица 4

Фильтры, используемые в практической работе фармацевта

Особенности фильтра	Номер фильтра			
	1	2	3	4
Средний поперечник пор, мкм	90—150	40—90	20—40	10—20
Условия фильтрации	Фильтрование идет легко, под давлением собственной массы жидкости	Фильтрование идет медленно, целесообразно слабое отсасывание	Необходимо отсасывание	Необходимо разрежение не менее 200 мм рт. ст.
Качество фильтрации	Удаляются частицы, различимые невооруженным глазом	Удаляются обыкновенные взвеси	Удаляются обычные мути	Удаляются тонкие мути

Извлечение. Под извлечением понимают процесс перехода лекарственных веществ из лекарственного растительного или иного сырья в вытяжку, приготовленную с помощью воды или спирта.

В настоящее время получение спиртовых вытяжек (извлечений), требующее больших затрат времени, полностью перенесено в фармацевтическую промышленность. На долю аптеки осталось приготовление лишь водных извлечений, которые могут быть получены примерно в течение часа, что делает исполнение выписанного на извлечение рецепта весьма быстрым.

Термин «извлечение» применяется не только для обозначения технологического процесса приготовления вытяжки; извлечением называют и жидкость, полученную в его результате, хотя более рационально было бы назвать ее вытяжкой.

Водные извлечения являются давно применяющимися лекарствами. Они не требуют ни сложной аппаратуры, ни дорогостоящих извлекателей. Эти обстоятельства не в последнюю очередь явились причиной того, что извлечения, появившиеся еще до Галена, сохранили определенное значение и в настоящее время. Водные извлечения служат как для наружного, так и для внутреннего применения.

Некоторые извлечения, согласно указаниям ГФХ, могут быть приготовлены путем растворения в воде соответствующих экстрактов.

В качестве исходных материалов для изготовления водных извлечений используют различные надземные и подземные части лекарственных растений (листья, цветки, кору и корневища, траву и т. п.).

С фармацевтической точки зрения, состав растительных материалов условно разграничивают на два типа компонентов: действующие и сопутствующие вещества.

К категории действующих веществ относятся разнообразные соединения, обладающие выраженной фармакологической активностью и представляющие интерес для лечебных целей. Действующими веществами лекарственных растений могут быть многие алкалоиды, дубильные вещества, витамины, эфирные масла и другие, как правило, сложные органические соединения.

Сопутствующими веществами называются естественные спутники действующих веществ, играющие в организмах лекарственных растений несомненно важную биологическую роль, но не представляющие самостоятельного интереса с терапевтической точки зрения. Часть сопутствующих веществ (например, белки, сахара, крахмал) представляют собой соединения, лишенные выраженного фармакологического действия. Другие характеризуются заметным, подчас даже сильным нежелательным, например раздражающим, действием. Некоторые сопутствующие вещества усиливают всасывание действующих веществ из желудочно-кишечного тракта (сапонины) и за этот счет усиливают действие последних; другие, наоборот, замедляют всасывание и нередко обеспечивают эффект дюрантного (продленного) действия (дубильные вещества); ряд сопутствующих веществ обладает обволакивающим свойством и ослабляет местное раздражающее действие (слизи, камеди). Сопутствующие вещества, не принимающие существенного участия в ценном терапевтическом воздействии, которым характеризуется данный растительный объект, часто называют «балластными» веществами (клетчатка, жиры, воски, стерины, крахмал, протеины и т. п.). Однако отнесение того или иного соединения к категории балластных веществ весьма условно.

Многочисленные компоненты лекарственного растительного сырья отличаются весьма различной растворимостью, которая определяет химический состав растительных вытяжек. Компоненты исходного материала, переходящие в раствор при действии того или иного растворителя, носят общее название экстрактивных веществ.

По физико-химической природе водные вытяжки из растительных материалов представляют собой многокомпонентные истинные растворы низко- и высокомолекулярных соединений. Очень часто эти растворы содержат коллоидные компоненты (обычно коллоидные электролиты) и, как правило, небольшое количество водонерастворимых (суспендированных и эмульгированных) примесей.

Состав водных вытяжек зависит не только от состава исходных материалов, но и от температуры, при которой их получали.

При обработке растительных материалов холодной водой в состав получаемой вытяжки переходят белки, сахара, слизи, камеди, некоторые пектиновые вещества, многие органические кислоты, растворимые соли металлов и органических оснований, в том числе алкалоидов, многие гликозиды, дубильные вещества, пигменты, следы эфирного масла.

Вытяжки, приготовленные с помощью холодной воды, характеризуются значительным содержанием различных ферментов, приводящих к быстрому изменению многих компонентов извлечения. Особенно недолговечными в этих условиях являются соединения, имеющие гликозидную природу, и многочисленные вещества, обладающие характером фенолов, особенно многоатомных.

При получении водных вытяжек из растительных материалов на холоду сумма экстрактивных веществ освобождается от клетчатки, лигнина, гемицеллюлозы, крахмала, жиров, восковых и смолоподобных веществ, стеринов, хлорофилла и других компонентов сырья, нерастворимых в холодной воде.

Вытяжки, получаемые из растительных материалов путем недолговременной обработки горячей водой, отличаются отсутствием белков и ферментов, денатурирующихся при высокой температуре в присутствии воды. Большинство водорастворимых веществ извлекается горячей водой с большой полнотой. Особенно это относится к эфирным маслам, высокомолекулярным дубильным веществам (часто выпадающим в осадок при охлаждении горячей вытяжки) и пектинам. В вытяжки, приготовленные на горячей воде, переходит в виде клейстера крахмал, содержащийся в растительных материалах.

При долговременной обработке растительных материалов водой при температуре, близкой к кипению, получаются сильно видоизмененные вытяжки. В этих случаях остаются неизменными лишь термостабильные составные части растительных материалов.

При длительном кипячении с водой ферменты денатурируются, белки подвергаются свертыванию и выпаданию в осадок. Некоагулирующие белки подвергаются более или менее глубокому гидролитическому расщеплению.

Соединения, имеющие сложноэфирную природу, и большинство гликозидов при долговременной обработке кипящей или почти кипящей водой подвергаются гидролизу. Многие высокомолекулярные вещества деполимеризуются. Крахмалы не только клейстеризуются, но в большей или меньшей степени декстринизируются и осахариваются, особенно в кислых средах.

В длительно нагревающейся вытяжке происходят многочисленные окислительные реакции, сопровождающиеся образованием темноокрашенных соединений. Летучие вещества подвергаются улетучиванию. Потери обычно тем больше, чем более

долговременной была тепловая обработка извлечения и чем выше была температура.

Краткие теоретические основы извлечения. В аптечных условиях исходным материалом при извлечении, как правило, являются высушенные и измельченные части, органы или ткани различных лекарственных растений — трáвы, корни, корневища, клубни, кора, цветки, плоды и т. д.

Особенностями исходных материалов, применяемых для получения большинства вытяжек, являются клеточная структура и характерный для биологических объектов сложный состав, слагающийся из ряда растворимых и нерастворимых компонентов.

По сравнению с обычным растворением, отличающимся полным и, как правило, беспрепятственным переходом исходного вещества в раствор, извлечение является более сложным процессом. На первый взгляд оно характеризуется тем, что взятый исходный материал никогда не переходит в раствор полностью. В вытяжку переходит обычно лишь часть экстрактивных веществ, растворимых в данном растворителе. Основная масса исходного материала остается в виде нерастворимого остатка и в большинстве случаев отбрасывается.

Как технологический процесс извлечение сырья, имеющего клеточную структуру, осложняется тем, что растворимые компоненты исходного материала помещаются внутри замкнутых клеточных полостей. При приготовлении вытяжки растворитель должен сначала проникнуть внутрь клеток, а затем впоследствии образовавшийся раствор должен выйти из них наружу. Кроме того, часть растворимых компонентов исходного клеточного материала может оказаться недоступной для действия растворителя вследствие образования адсорбционных соединений с различными нерастворимыми микроструктурами, находящимися внутри клетки. Соответственно сказанному, жидкость, применяемая для получения полноценной вытяжки, должна обладать способностью не только растворять ценные вещества, но в случае необходимости и десорбировать их и выносить образовавшийся раствор за пределы клеточных полостей. В связи с указанной своеобразной технологической ролью, отводимой применяющейся жидкости, последнюю часто называют экстрагент, или извлекатель.

Высушенные растительные материалы богаты гидрофильными компонентами, поэтому они гигроскопичны, хорошо смачиваются водой и в значительном количестве поглощают воду за счет набухания. Губчатая микроструктура и наличие большого количества тонких и тончайших трубок (сосудов) обусловливают капиллярные свойства большинства растительных материалов. При обливании их водой жидкость под воздействием капиллярных сил активно всасывается растительными тканями и через систему сосудов межклеточного пространства и пор

в клеточных стенках проникает внутрь клеток и наполняет их полости.

После пропитывания материала водой внутри клеток происходят процессы набухания ограниченно набухающих соединений (клетчатка, гемицеллюлоза, крахмал, пектины) и растворение многочисленных неограниченно набухающих и растворимых компонентов протоплазмы и клеточного сока.

В результате растворения, неограниченного набухания и десорбции экстрактивных веществ клеточные полости спустя некоторое время наполняются концентрированным раствором — «первичным соком».

Высокая концентрация первичного сока, находящегося внутри клеточных полостей материала, создает значительное осмотическое давление. Последнее в свою очередь является причиной диффузионного обмена между содержимым клеток и окружающей жидкостью, обладающей меньшим осмотическим давлением. Диффузионный обмен вначале протекает весьма интенсивно, но по мере выравнивания концентраций растворенных веществ по обе стороны клеточных мембран постепенно затухает. Скорость диффузии различных веществ весьма различна: низкомолекулярные вещества диффундируют с большей, а высокомолекулярные — с меньшей скоростью. Наименьшей диффузионной способностью отличаются коллоидные компоненты растительных материалов.

Диффузионный обмен, или массопередача, является процессом спонтанным (самопроизвольным). В этом сложном физико-химическом процессе различают два принципиально различных механизма переноса вещества: 1) диффузию молекулярную и 2) диффузию конвективную.

Молекулярная диффузия осуществляется за счет собственного теплового движения молекул (броуновского движения). Основная особенность процесса молекулярной диффузии — взаимная неподвижность фаз (в данном случае растительного материала и экстрагента). Протекая в неподвижных фазах, молекулярная диффузия является медленным процессом.

Конвективная диффузия в отличие от молекулярной обусловлена движением фаз в результате встряхивания, перемешивания, изменения температуры и других внешних воздействий. В жидкой или газообразной среде — это основной вид диффузии, осуществляемой за счет перемещающихся внутри данной фазы конвективных потоков, несущих диффундирующее вещество. Его перенос осуществляется вследствие перемещения отдельных весьма малых (элементарных) объемов жидкой или газообразной фазы, причем вещества внутри этих элементарных объемов переносятся посредством молекулярной диффузии, характерной для неподвижной фазы, которой и является элементарный объем жидкости или газа.

Конвективная диффузия — процесс более быстрый, чем диффузия молекулярная: ее скорость в 10—12 раз выше.

Диффузионный обмен продолжается до тех пор, пока концентрации растворов, находящихся внутри и снаружи клеточных полостей, не станут одинаковыми. Выравнивание концентраций приводит к подвижному равновесному состоянию, которое характеризуется одинаковой скоростью диффузии растворенных веществ в ту и в другую сторону. Наступающее диффузионное равновесие означает окончание процесса экстракции.

По окончании экстракции и сливания образовавшейся вытяжки извлеченный растительный материал остается пропитанным вытяжкой. Количество впитанной жидкости достигает 100—150% от массы растительного материала. Само собой разумеется, что вместе с извлечением, впитанным в растительный материал, в последнем остается часть экстрактивных, в том числе действующих, веществ, составляющих предмет и цель технологической обработки. Поэтому вытяжка, полученная сливанием жидкости с извлеченного материала без дальнейшей обработки, всегда содержит экстрактивных веществ меньше, чем соответственное количество исходного растительного материала.

Потери экстрактивных веществ, вызванные впитыванием вытяжки в извлеченный растительный материал, часто называют потерями на диффузии. На практике их уменьшения обычно достигают путем возможно сильного выжимания извлеченного растительного материала при помощи разнообразных приспособлений. Выжатую жидкость присоединяют к ранее слитой вытяжке.

Влияние свойств растительного материала. Состав вытяжек и полнота извлечения растительных материалов при их обработке водой в значительной степени зависят от степени измельченности исходного сырья.

Рыхлые материалы, содержащие большое количество межклеточных пространств и состоящие из тонкостенных паренхиматозных клеток, легко проницаемы для воды и представляют собой относительно небольшие препятствия для извлечения их содержимого. Этими особенностями отличаются многие цветки, листья, травы.

Материалы, имеющие плотную структуру и состояние из толстостенных клеток с одревеснев шими стенками, экстрагируются более трудно. Во многих случаях клеточная структура составляет серьезное препятствие для экстракции растительных объектов водой. Чем крупнее куски экстрагируемых материалов, тем более длинным и трудным является путь, который при экстракции должны пройти растворитель и образовавшийся в клетках раствор. Однако отсюда нельзя делать вывод о целесообразности возможно тонкого измельчения извлекаемых объектов.

В тонкоизмельченных растительных материалах большое число клеток оказывается разрушенным вследствие повреждения их оболочек. Из вскрытых клеток при обработке их жидкостями механически вымываются не только растворимые, но и нерастворимые вещества: крахмальные зерна, мелкие обрывки тканей, коагулянты белковых тел и т. п. В результате полученное извлечение оказывается загрязненным большим количеством трудно удаляемых мелких и мельчайших хлопьев. Кроме того, тонкоизмельченные материалы с сильно поврежденным целлюлозным скелетом отличаются способностью к набуханию, сопровождающемуся большими потерями жидкости и частым слипанием растительных порошков в плотные ослизняющиеся комки, трудно проницаемые для растворителя.

Во избежание подобных осложнений при экстрагировании клеточных материалов и получения недоброкачественных вытяжек на практике вместо нецелесообразного применения тонкоизмельченных материалов применяют порошки средней крупности с поперечником 5 мм, а в отдельных случаях — даже 10 мм по наибольшему поперечнику.

По предписанию ГФХ (статья № 349), для приготовления *экстемпоральных водных извлечений семена и плоды измельчают до частиц размером не более 0,5 мм, стебли, кору, корни и корневища — не более 3 мм, листья, цветки и травы — до частиц размером не более 5 мм.*

Большинство цветков (ромашка, бузина, коровяк, тысячелистник, мальва, лаванда) экстрагируется измельченными вследствие малых размеров или легкой проницаемости для воды и чрезмерного крошения при изрезывании. Однако цветки подсолнечника, соцветия липы и арники, отличающиеся крупными размерами, должны изрезываться аналогично большинству растительных материалов.

Кора дуба и крушины ломкой достаточно хорошо экстрагируются водой при изрезывании до частиц размером 3—5 мм в поперечнике, тогда как кора гранатника должна превращаться в крупный порошок. Материалы, содержащие экстрагируемые соединения, находящиеся в наружных слоях покровных оболочек (слизь в семенах льна и айвы), экстрагируются в измельченном виде.

Качество получаемых вытяжек в значительной мере зависит не только от степени, но и от способа измельчения растительных материалов. Стебли, кору, листья, цветки, травы, большинство корней и корневищ предпочтительно измельчать путем изрезывания.

Влияние температуры. Скорость диффузионного обмена, а следовательно, и скорость экстрагирования растительных материалов сильно зависят от температуры, при которой производится извлечение. Можно считать, что повышение температуры на 40 °С увеличивает скорость диффузии в 2 раза.

Поэтому экстрагирование при помощи нагретых растворителей является эффективным приемом для интенсификации процесса извлечения, тем более что растворимость многих растворимых компонентов растительных материалов при нагревании увеличивается.

Вытяжки, получаемые с помощью горячей воды, интересны тем, что в них отсутствуют активные ферменты и большая часть белков, коагулирующих при нагревании выше 60 °С. Крахмал, содержащийся в исходных материалах, под воздействием горячей воды клейстеризуется и переходит в состав вытяжки. По сравнению с холодными извлечениями в состав настоев и отваров переходит значительно большее количество пектиновых веществ и других соединений, трудно растворимых, медленно диффундирующих или образующихся в результате гидролиза нерастворимых нативных компонентов исходных материалов. Большими преимуществами вытяжек, приготовленных с помощью горячей воды, являются их относительная стерильность и связанная с этим столь же относительная устойчивость.

Однако в случае извлечения лекарственного растительного материала, содержащего термолабильные вещества, или использования легколетучих экстрагентов повышение температуры недопустимо, так как это приводит к разрушению первых и улетучиванию вторых.

Глава IV

ВЗВЕШИВАНИЕ И ОТМЕРИВАНИЕ В АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКЕ

Качество изготовляемого лекарства зависит от ряда факторов, среди которых немаловажное значение имеет точность дозирования лекарственных и вспомогательных веществ. Дозирование последних в аптечной практике осуществляется двумя способами: взвешиванием и отмериванием.

ВЗВЕШИВАНИЕ

Взвешивание в аптечной практике осуществляется обычно с помощью рычажных весов, которые позволяют измерить массу вещества. Взвешивание на рычажных весах заключается в непосредственном сравнении массы эталона (гири) и массы взвешиваемого тела на равноплечем рычаге (рис. 2).

В аптечной практике для взвешивания с целью непосредственного приготовления лекарства используются весы ручные (ВР), подвесные (аптекарские), весы тарирные на колонке

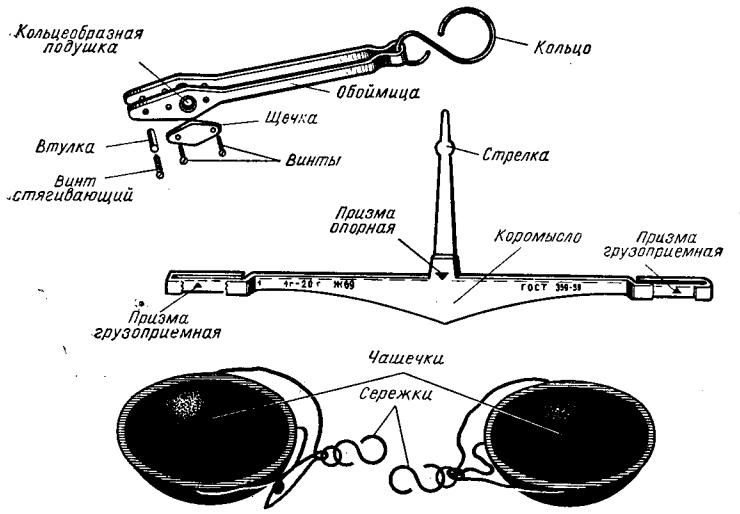

Рис. 2. Части ручных весов.

(ВКТ) (они также называются рецептурными, или весами Мора) и весы аптекарские с арретиром (С-12/50). Все эти весы относятся к категории технических весов 2-го класса (Т-2).

Весы ручные (рис. 3) предназначены для взвешивания сыпучих и иногда вязких веществ и изготовляются с наибольшей допустимой нагрузкой в 1; 5; 10; 20; 50 и 100 г. Представляют собой равноплечее металлическое коромысло длиной 100—200 мм, на концы которого на грузоприемных призмах подвешивают чашечки из пластмассы (реже из металла или фарфора). В центре коромысла на опорной призме укреплена направленная вверх стрелка, совершающая колебания в просвете обоймицы, снабженной кольцом для удержания весов в руке. Чашечки весов подвешивают без перекоса на шелковых шнурах или цепочках, которые в свою очередь подвижно соединяются с грузоприемными призмами с помощью металлических серег, имеющих форму восьмерки с кольцами.

При работе с ручными весами кольцо обоймицы зажимают большим и указательным пальцами левой руки, ладонь выпрямляют, а средний и безымянный пальцы располагают так, чтобы они ощущали колебание стрелки. Сухие вещества отвешивают непосредственно в чашку, густые — на кружок предварительно старированной (см. ниже) пергаментной бумаги. После взвешивания чашки и шнуры весов тщательно протирают мягкой тканью. Для предохранения призм от стирания весы следует хранить в свернутом виде, подвешенными (рис. 4) или уложенными в коробки.

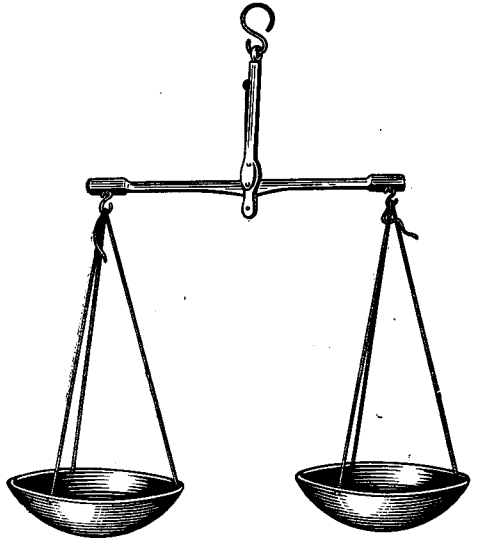

Рис. 3. Весы аптекарские ручные.

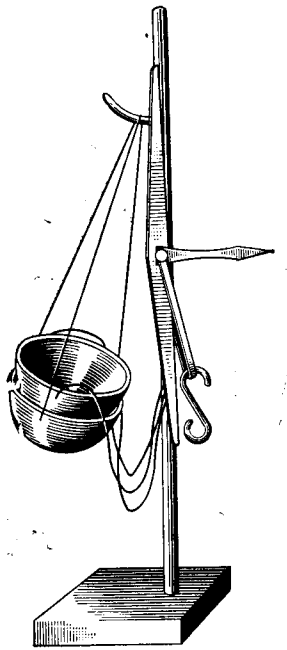

Рис. 4. Хранение ручных весов.

Для взвешивания ядовитых веществ и веществ с резким запахом в аптеках должны применяться ручные весы, предназначенные для взвешивания каждого из таких веществ.

В практической работе фармацевту иногда приходится самостоятельно перевязывать ручные весы, что осуществляется по следующим правилам. Отрезают четыре кусочка шелкового шнура, каждый длиной в две длины коромысла весов. На одном конце полученных отрезков шнура навязывают, отступя на 1 см от конца, тугой узел (двойную или тройную петлю). Один из отрезков шнура продевают в одно из отверстий чашки по направлению снаружи внутрь чашки, пропускают его сквозь отверстие кольца серьги на конце коромысла и, наконец, через второе отверстие той же чашки по направлению изнутри кнаружи. На полученном свободном конце шнура навязывают концевой узел. Второй отрезок шнура проводят в третье отверстие чашки по направлению снаружи внутрь и пропускают его сквозь кольцо серьги. Отступя от конца на 1—1,5 см, закрепляют свободный конец шнура узлом, охватывающим три других конца, идущих к чашке, подложив под петлю узла вспомогательную петлю из отдельного отрезка шелкового шнура.

Выровняв концы, закрепленные в отверстиях чашки таким образом, чтобы последняя висела совершенно ровно (т. е. горизонтально), туго затягивают узел и свободным концом шнура плотно обматывают петли, пропущенные сквозь кольцо серьги,