

**ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ
В УСЛОВИЯХ
ПРОМЫШЛЕННОГО
ПРОИЗВОДСТВА
И ИХ СТАНДАРТИЗАЦИЯ**

Классификация ЖЛФ по назначению

- Для внутреннего применения (микстуры)
- Для наружного применения (полоскания, примочки, растирания, клизмы и т.д.)
- Капли (для внутреннего и наружного применения)

Дисперсологическая характеристика ЖЛФ

- Истинные растворы
- Растворы ВМС
- Коллоидные растворы
- Суспензии
- Эмульсии
- Комбинированные системы (настои, отвары)

- **Растворы** - это жидкие гомогенные системы, состоящие из растворителя и одного или нескольких компонентов, распределенных в растворе в виде ионов или молекул.

Классификация растворов в зависимости от растворителей (примеры)

№	Наименование раствора	Примеры
1	Водные растворы Solutiones aquosae	Растворы кислот, щелочей, аммиака, глицерина, перекиси водорода, ароматные воды, сиропы, раствор основного ацетата алюминия, раствор основного ацетата свинца и т.д.
2	Спиртовые р-ры Solutiones spirituosae	Растворы : йода 5%, бриллиантового зеленого 1и 2%, кислоты салициловой 1 и 2 %; ментола 1 и 2%; кислоты борной 0,5; 1; 2 и 3 %, нашатырно – анисовых капель, метиленового синего 1 % и др.
3	Глицериновые р-ры Solutiones glycerinatae	Раствор Люголя
4	Масляные р-ры Solutiones oleosae	Масло ментоловое, камфорное, растворы витаминов А и Е, гормональных препаратов

Классификация растворов по способу получения:

1. Растворением твердых, жидких или газообразных лекарственных веществ в растворителе (растворы: этанола, кислот, щелочей, аммиака, глицерина, перекиси водорода, формальдегида, сахара, эфирных масел в воде; лекарственных веществ в маслах, этаноле, воде, глицерине и т.д.)
2. Перегонкой эфиромасличного сырья с водяным паром (ароматные воды: кориандровая, мятная, укропная, горькоминдальная)
3. Химическим способом (основной ацетат алюминия, основной ацетат свинца)
4. Электрохимическим способом (основной ацетат алюминия)

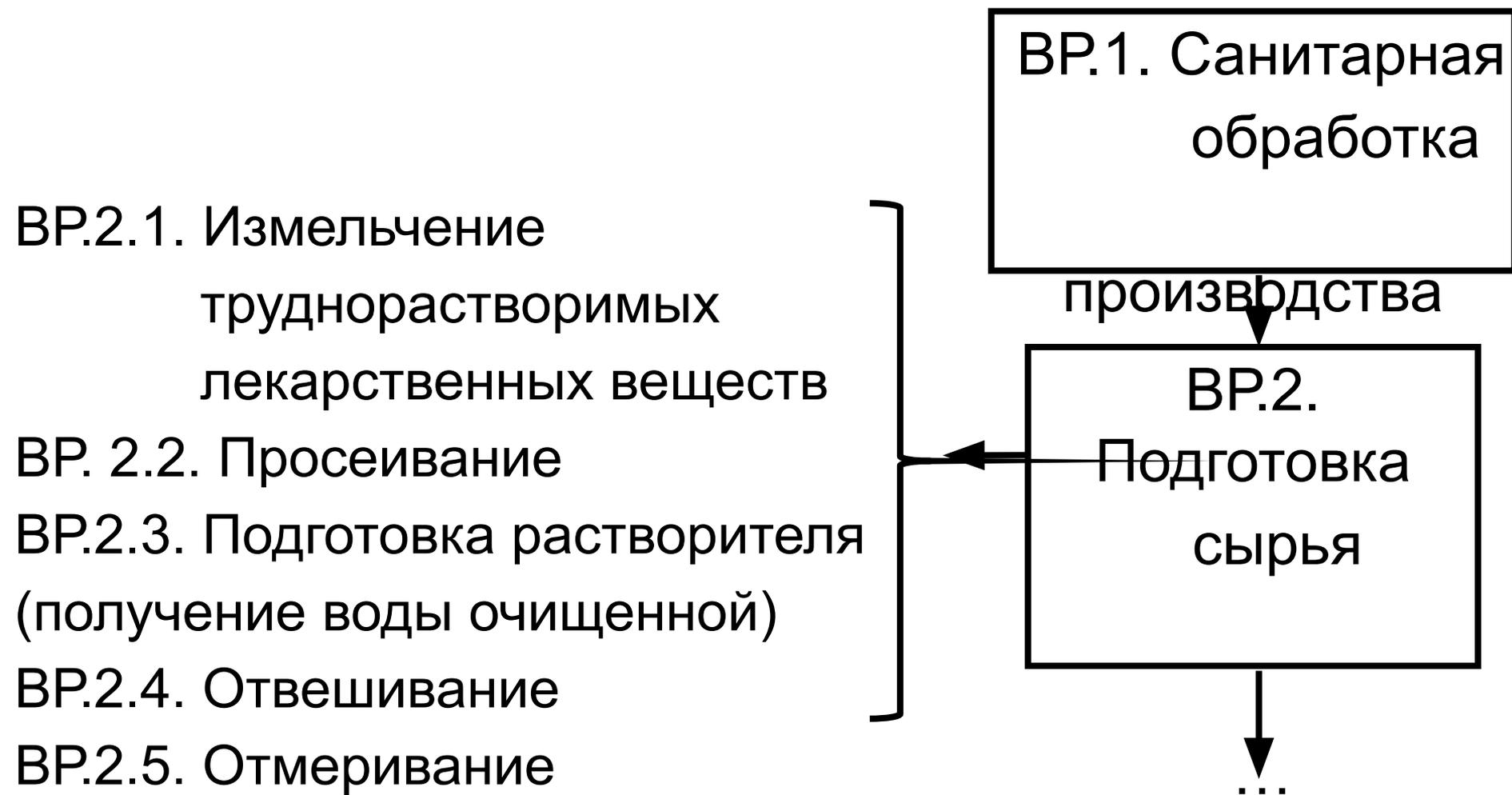
Преимущества медицинских растворов

1. Быстрее всасываются и оказывают резорбтивное действие по сравнению с твердыми пероральными лекарственными формами.
2. Исключается раздражающее действие концентрированных лекарственных веществ.
3. С помощью растворов можно регулировать терапевтический эффект: путем изменения концентрации лекарственных веществ, изменения значения рН среды и вязкости, добавлением вспомогательных веществ.
4. Технологический процесс приготовления растворов достаточно простой.

Недостатки медицинских растворов

1. Номенклатура ограничена, включает препараты массового производства.
2. Они не портативны, неустойчивы при хранении за счет гидролиза, окисления, микробной контаминации.
3. Срок годности ограничен.
4. Подвергаются микробной контаминации.
5. Для фасовки требуют флаконы из химически стойкого стекла (НС-1; НС-2) или другого индифферентного материала.
6. Большой объем упаковки.

Технологическая схема производства медицинских растворов

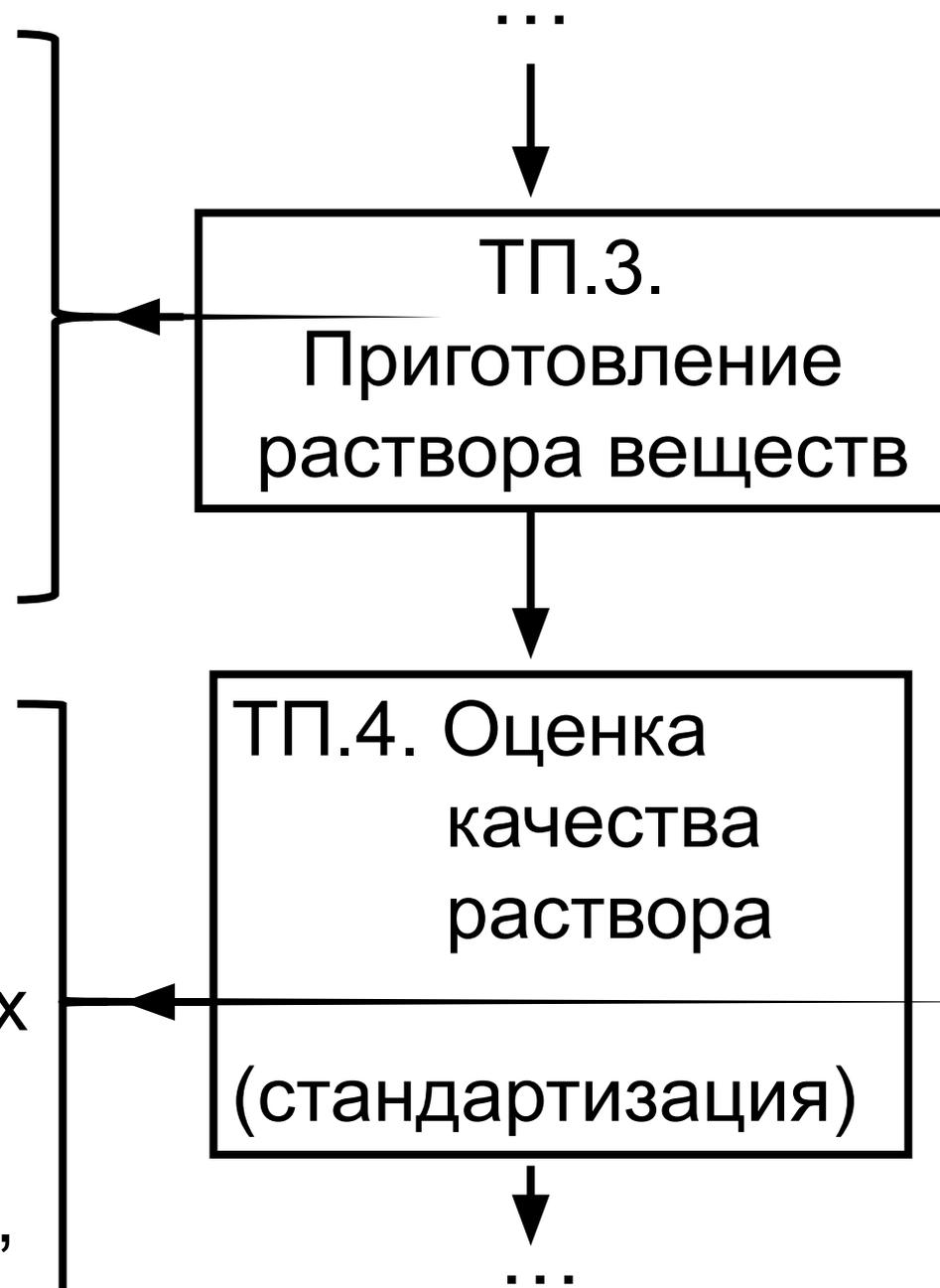


ТП.3.1. Растворение
лекарственных веществ

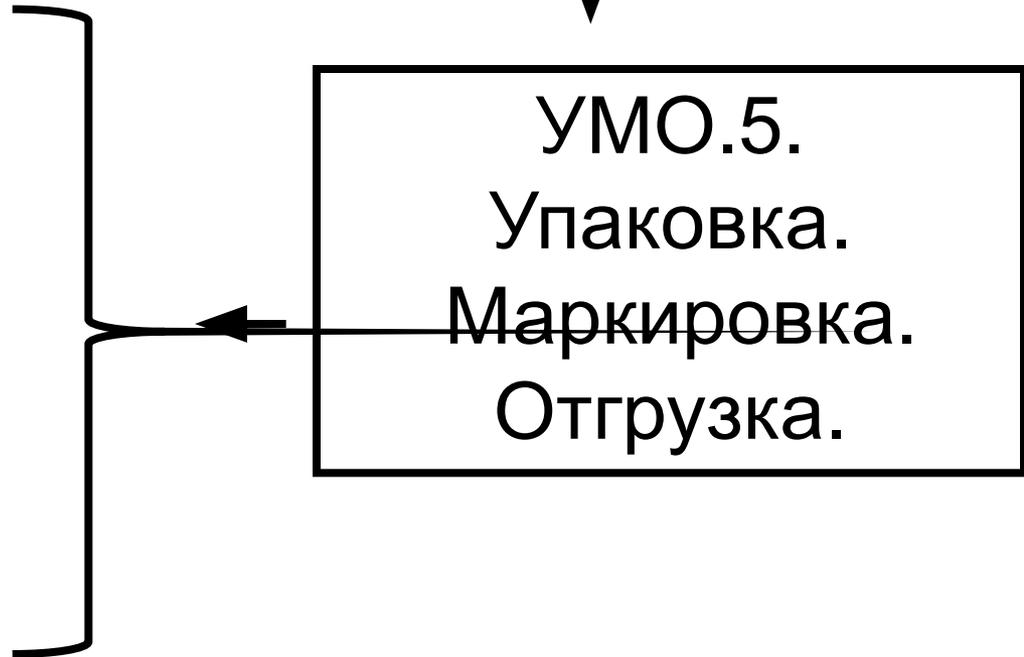
ТП.3.2. Доведение
растворителем до
требуемого объема или
массы

ТП.3.3. Очистка раствора
(отстаивание,
фильтрование)

ТП.4.1. Согласно ФС
(подлинность,
количественное
содержание действующих
веществ, плотность,
отсутствие примесей и
механических включений,
количество раствора)



УМО.5.1. Розлив во
флаконы
УМО. 5.2. Маркировка
УМО.5.3. Упаковка во
вторичную тару
УМО.5.4. Отгрузка



1. Подготовительная стадия

- Проводят расчеты в соответствии с НД. Подготавливают лекарственные вещества и растворитель (измельчают, отмеривают, взвешивают).
- Проводят контроль: определяют соответствие лекарственных веществ и растворителя требованиям НД.

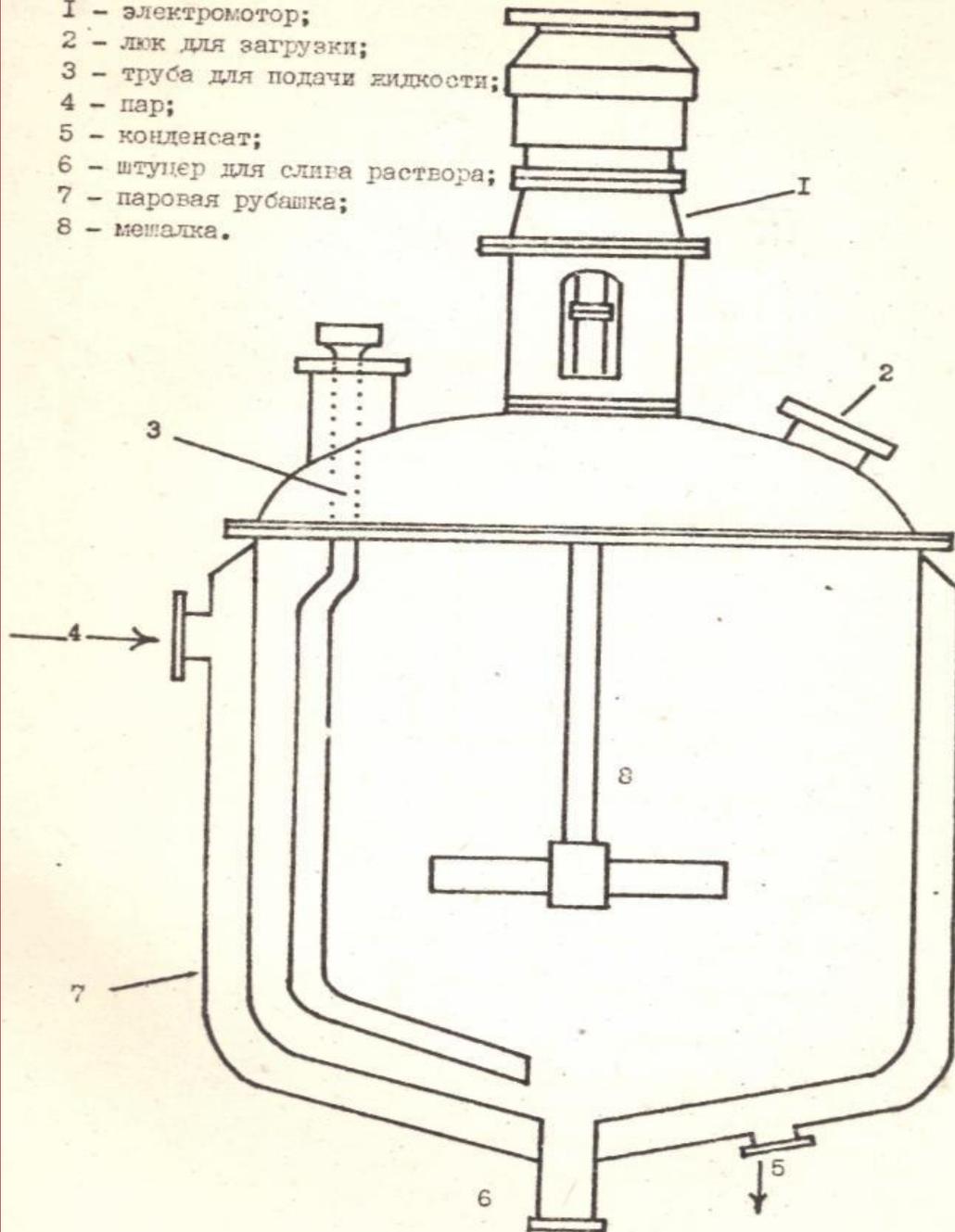
2. Растворение

- **Растворение** - это диффузионно-кинетический процесс, протекающий при соприкосновении растворяемого в-ва с растворителем.
- Получение **растворов из жидких веществ** протекает без особых трудностей, как их простое смешивание.
- **Растворение твердых веществ**, особенно медленно и труднорастворимых - это сложный процесс, который условно можно разделить на несколько стадий:

- **Контактирование** поверхности твердого тела с растворителем, сопровождающееся смачиванием, адсорбцией и проникновением растворителя в микропоры частиц твердого тела;
- **Взаимодействие молекул растворителя со слоями** вещества на поверхности раздела фаз, сопровождающееся сольватацией молекул или ионов и их отрывом;
- **Переход сольватированных молекул** или ионов в жидкую фазу;
- **Выравнивание концентраций** во всех слоях растворителя.

Рис. I Реактор

- 1 - электромотор;
- 2 - люк для загрузки;
- 3 - труба для подачи жидкости;
- 4 - пар;
- 5 - конденсат;
- 6 - штуцер для слива раствора;
- 7 - паровая рубашка;
- 8 - мешалка.

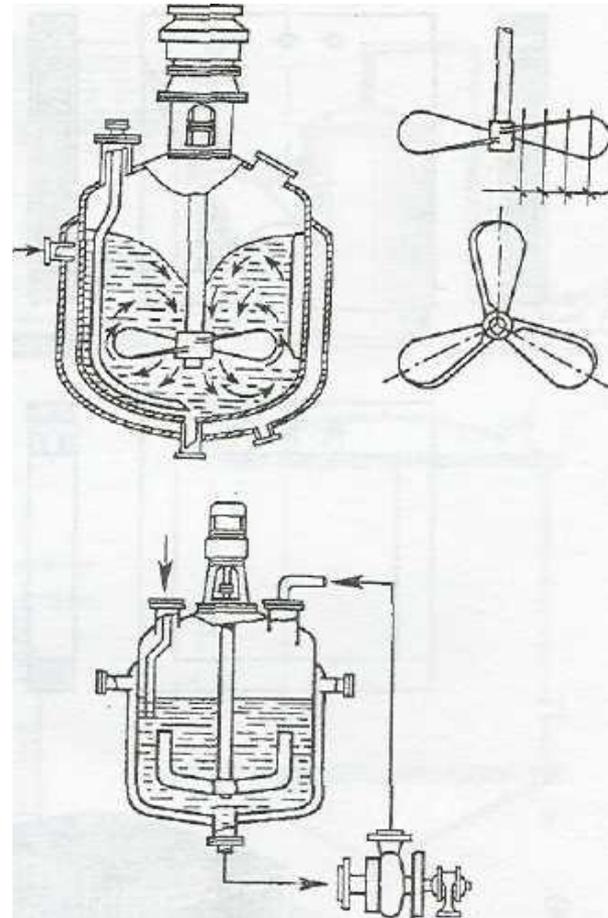
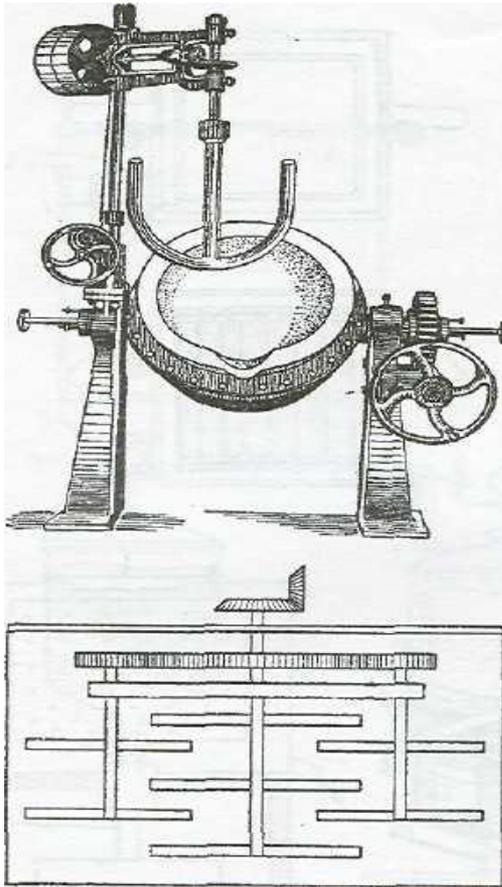


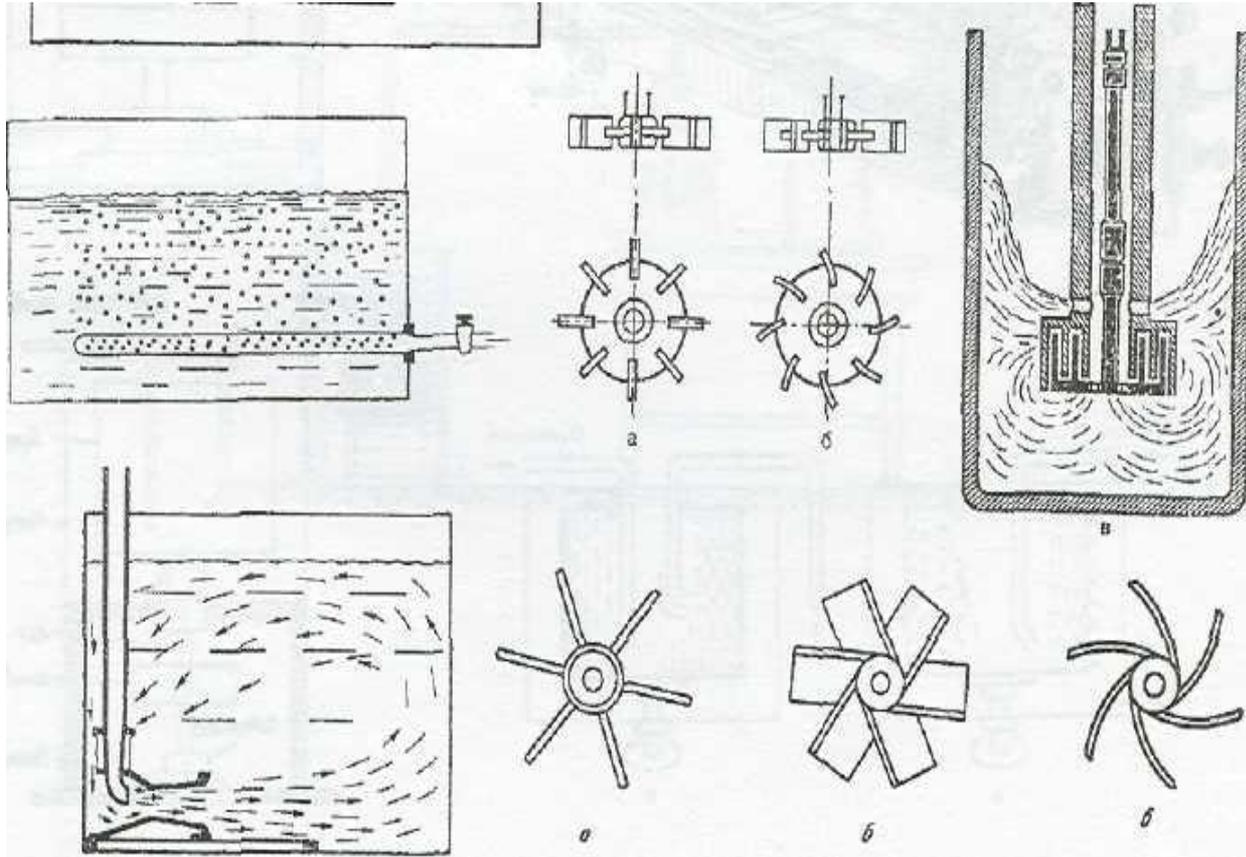
Растворение
осуществляется **В**
реакторах,
герметически закрытых
аппаратах, снабженных
мешалкой и паровой
рубашкой для ускорения
процесса растворения.

Способы перемешивания

- Механическое (мешалки)
- Пневматическое (барботирование)
- Гравитационное (разность плотности растворителя и раствора)
- УЗ
- Циркуляционное

Типы мешалок





3. Очистка растворов.

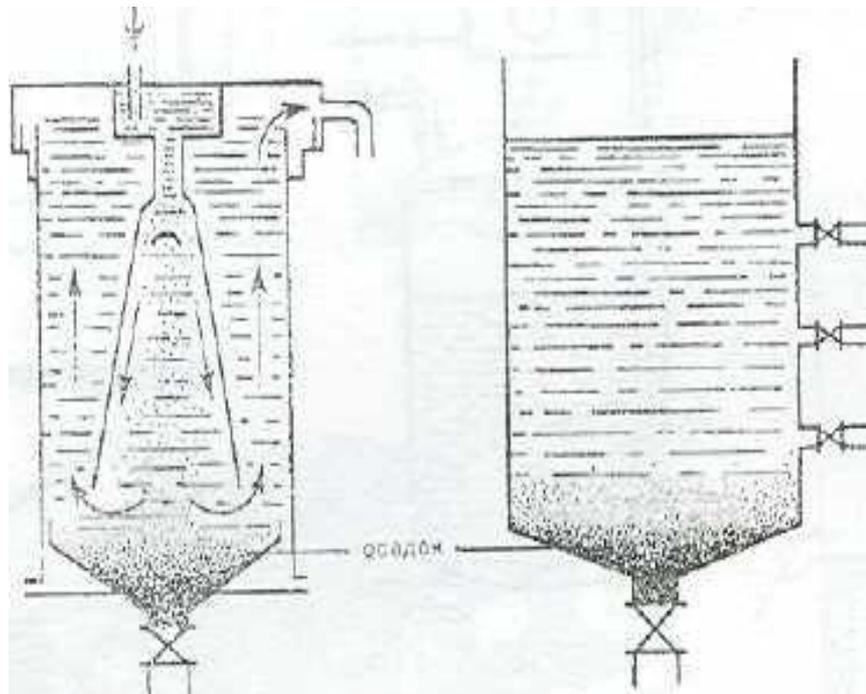
Разделение жидких гетерогенных систем

- Выбор способа и условий очистки от механических включений связан со свойствами исходных дисперсных систем - суспензий, эмульсий.
- Основные применяемые в технологии растворов способы разделения - это **отстаивание, фильтрование и центрифугирование.**

Отстаивание - это разделение под действием сил тяжести

- Разделение фаз под действием силы тяжести.
- Осуществляется в отстойниках постоянного и периодического типа действия
- Используется для предварительной очистки
- **Недостаток отстаивания - малая производительность и длительность.**

Отстойники



- **Фильтрация** - это процесс разделения неоднородных систем (взвесей) с помощью пористых перегородок - фильтров.
- **Требования к фильтрующему материалу:**
 1. задерживать частицы требуемого размера;
 2. обладать химической устойчивостью и механической прочностью
 3. не изменять физико-химических с-в фильтрата;
 4. обеспечивать возможность регенерации;
 5. быть доступными и дешевыми

Виды фильтрования

1. Грубая фильтрация – частицы размером 50 и более мкм
2. Тонкая фильтрация – 1-50 мкм
3. Микрофильтрация (стерильная) – 0,5-5 мкм
4. Микрофильтрация (удаление пирогенов) – 0,001 – 0,1 мкм

Классификация фильтровальных перегородок

1. По материалам

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

2. По структуре

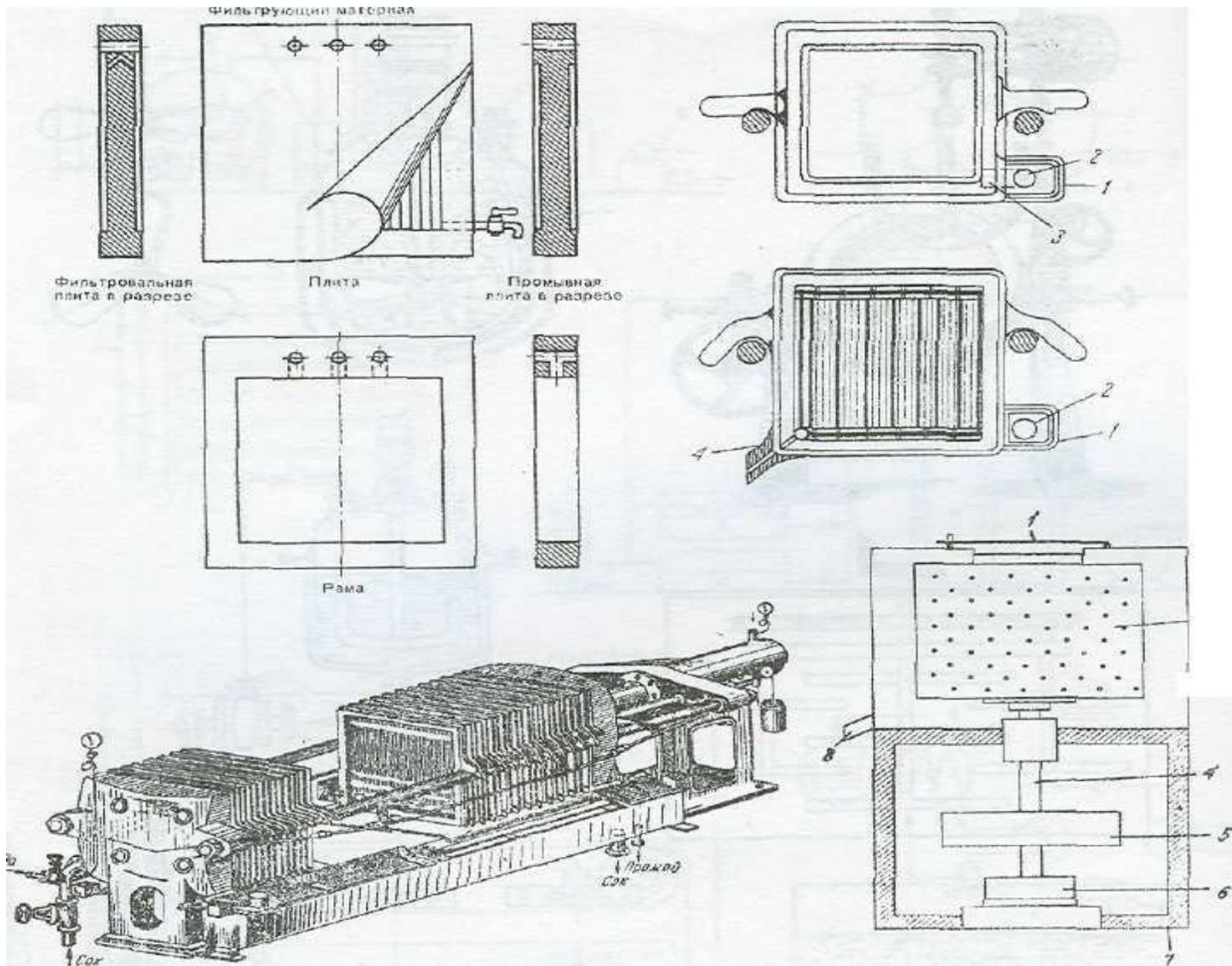
- гибкие
- негибкие

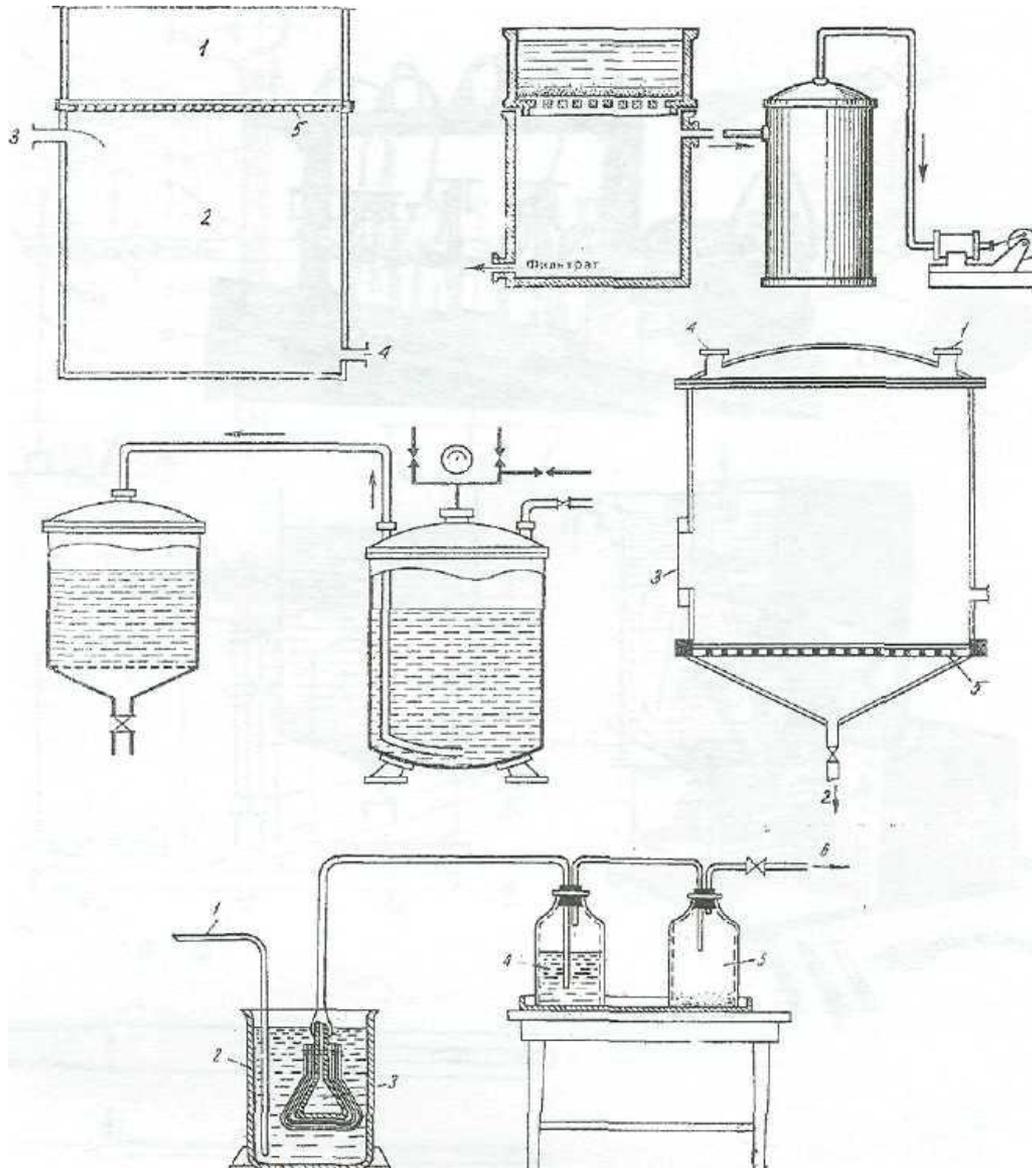
3. По физическим свойствам

- сжимаемые
- несжимаемые
- зернистые

4. По принципу работы

- при атмосферном давлении
- при вакууме (нутч-фильтры)
- при избыточном давлении (друк-фильтры, позволяют фильтровать вязкие, легколетучие и с большим сопротивлением осадка жидкости.)

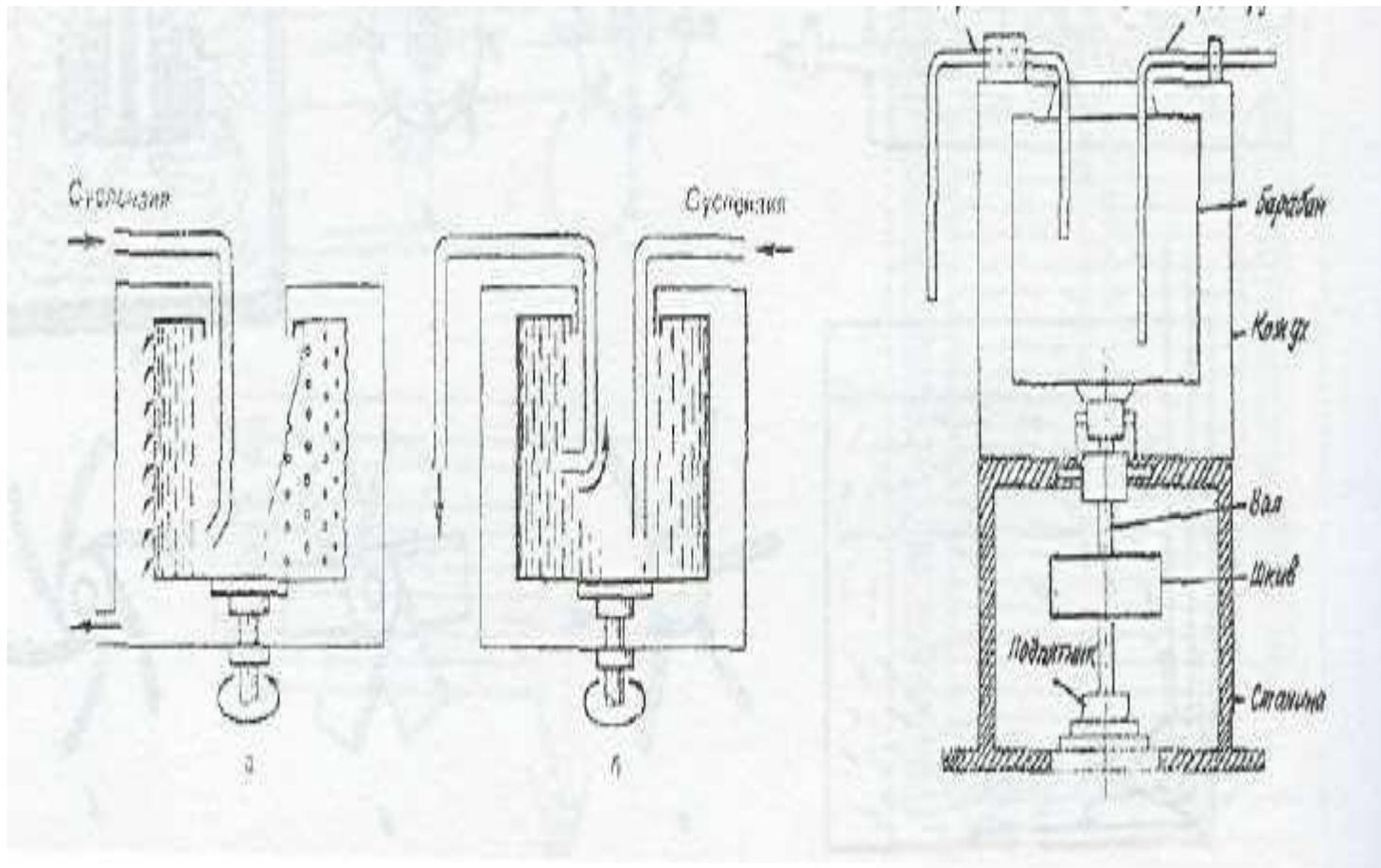




Центрифугирование

- разделение фаз под действием центробежной силы.

Используются центрифуги отстойные, фильтрующие, суперцентрифуги



ОСТ 91500.05.001-00 Стандарты качества
ЛС Растворы для внутреннего и наружного
применения

1. Название препарата на русском языке
2. МНН на русском языке
3. Состав
4. Описание (внешний вид, цвет, запах)
5. Подлинность
6. Значение рН
7. Плотность
8. Вязкость

9. Посторонние примеси (родственные соединения)
10. Размеры частиц (в случае суспензии, эмульсии)
11. Определение объема
12. Микробиологическая чистота
13. Количественное определение
14. Упаковка
15. Маркировка
16. Транспортирование
17. Хранение
18. Срок годности
19. Фармакологическая группа

Водные фармацевтические растворы Примеры

№	Наименование растворов	Содержание действующих веществ	Способ получения	Применение
1	Известковая вода. Р-р гидроксида кальция (ГФ X, стр. 880)	Кальция гидроксида 0,15 – 0,17%	Растворение (насыщение)	При повышенной кислотности
2	Жидкость Бурова. Раствор алюминия ацетата основного (ГФ IX, стр. 285)	Алюминия ацетата основного 7,6 – 9,2% Плотность – 1,0404 – 1,048	1. Метод Бродского Б. А. и Ивановой А. И. (химический способ) 2. Метод Коноваловой А. И. (электрохимический способ)	Антисептическое, вяжущее средство в виде 0,5 – 1% растворов
3	Свинцовый уксус. Раствор основного ацетата свинца. (ГФ IX, стр. 518, ГФ X, стр. 902)	Свинца ацетата основного 16,7 – 17,4%. Плотность 1,223 – 1,228	Метод Беридзе П. Э. (химическое взаимодействие компонентов)	Свинцовая примочка – вяжущее средство в виде 2% водного р-ра

Жидкость Бурова

представляет собой раствор моноосновной уксусно-алюминиевой соли с плотностью 1,044-1,048.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции со слабым запахом уксусной кислоты.

Получение. Электрохимический и химический способы.

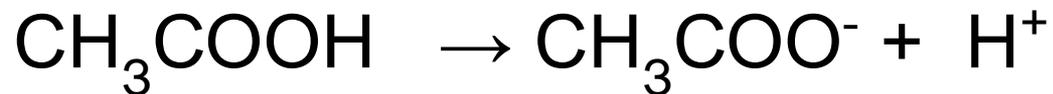
Количественное определение. Основной уксусноалюминиевой соли должно быть 7,6-9,2%.

Хранение. В хорошо закупоренных флаконах, в прохладном месте.

Применение. Вяжущее и противовоспалительное средство для полосканий, примочек, спринцеваний при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Сущность электрохимического способа получения жидкости Бурова заключается в анодном растворении алюминия в 8% уксусной кислоте.

Уксусная кислота, являясь слабым электролитом, в водном растворе частично диссоциирует:



В то же время диссоциирует вода: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$

На катоде идет разряд ионов водорода: $6\text{H}^+ + 6\text{e}^- \rightarrow 3\text{H}_2$

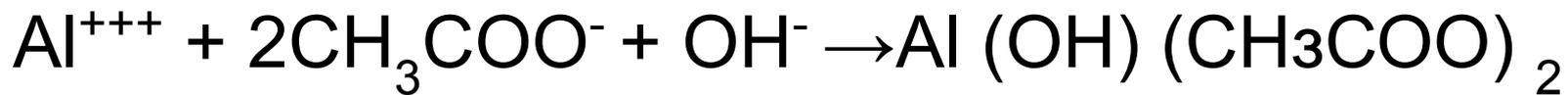
На аноде происходит растворение алюминия (переход металлического алюминия в ионное состояние):



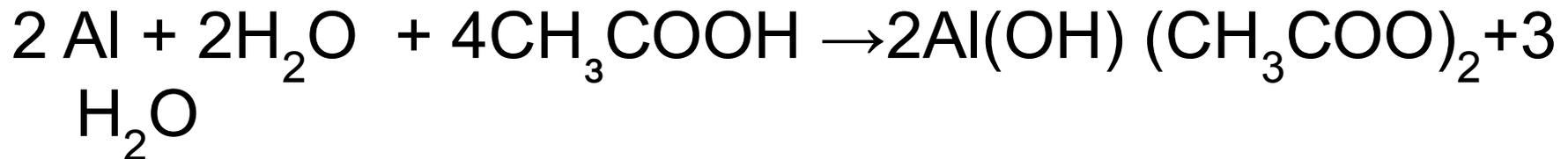
В околоанодном пространстве происходит образование гидрата окиси алюминия и взаимодействие его с уксусной кислотой:



непосредственное образование основной уксусно-алюминиевой соли:



или в молекулярной форме:



$$2 \times 26,97 = 53,94 \quad 4 \times 60,05 = 240,20 \quad 2 \times 162,10 = 324,20$$

Установка для электролиза (получение жидкости Бурова электрохимическим методом)

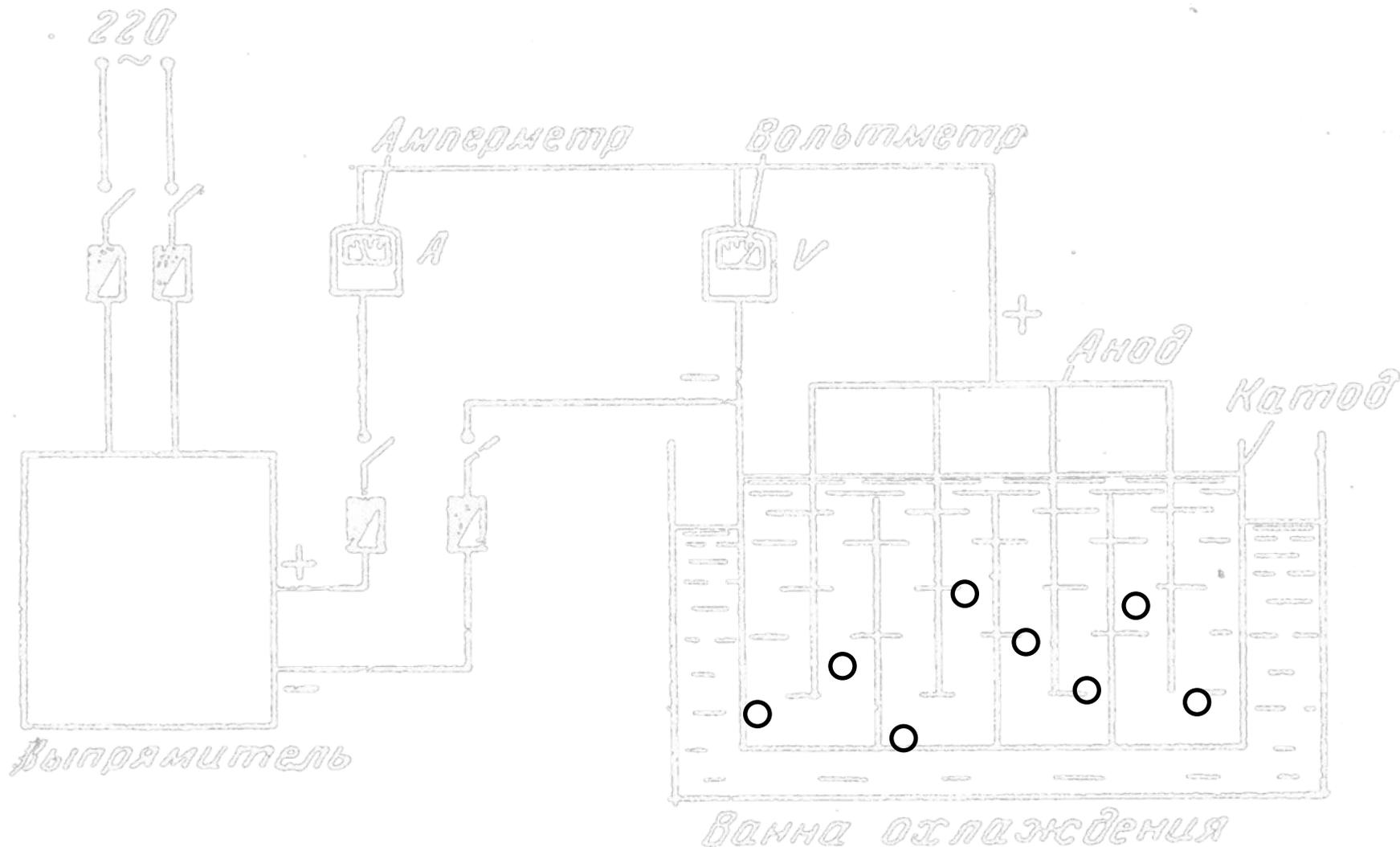


Рис. РИС.2 Установка для электролиза

Технологический процесс состоит из 3 стадий

- Подготовка электролита и электродов. Ванну электролизера и анод обрабатывают 10% раствором соляной кислоты для очистки поверхности от оксида алюминия, после чего промывают водопроводной и очищенной водой. После в ванну заливают электролит — 8% раствор уксусной кислоты, подключают к выпрямителю и включают ток.
- Проведение электролиза. Силу тока поддерживают в пределах 1,0-1,25 А, напряжение 4,5-5,5 В, температура электролита 18-20°C. Процесс растворения алюминия продолжается несколько часов до получения плотности электролита 1,040 - 1,046, значение рН при этом 4,0-4,7. После этого ток отключают. Раствор отстаивают и фильтруют.
- Стандартизация. Основного ацетата алюминия должно быть 7,6 - 9,2%

Химический способ получения жидкости Бурова

Квасцов

алюмокалиевых.....46,5 г

Кальция

карбоната.....14,5 г

Кислоты уксусной разведенной (30%)... 39,0 г

Воды очищенной.....
достаточное количество

Пропись согласно ГФ VIII ст. 338

Химический способ получения раствора основного ацетата алюминия

1. Подготовка исходных материалов:
 - а) растворение квасцов в горячей воде;
 - б) растирание кальция карбоната.
2. Образование осадка гидроксида алюминия и промывание его от электролитов.
3. Растворение гидроксида алюминия в уксусной кислоте
4. Стандартизация раствора.

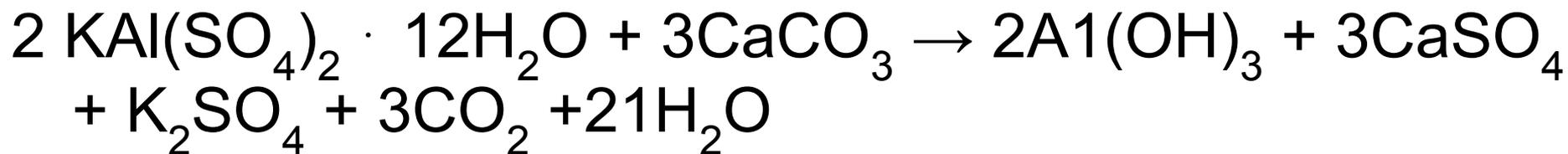
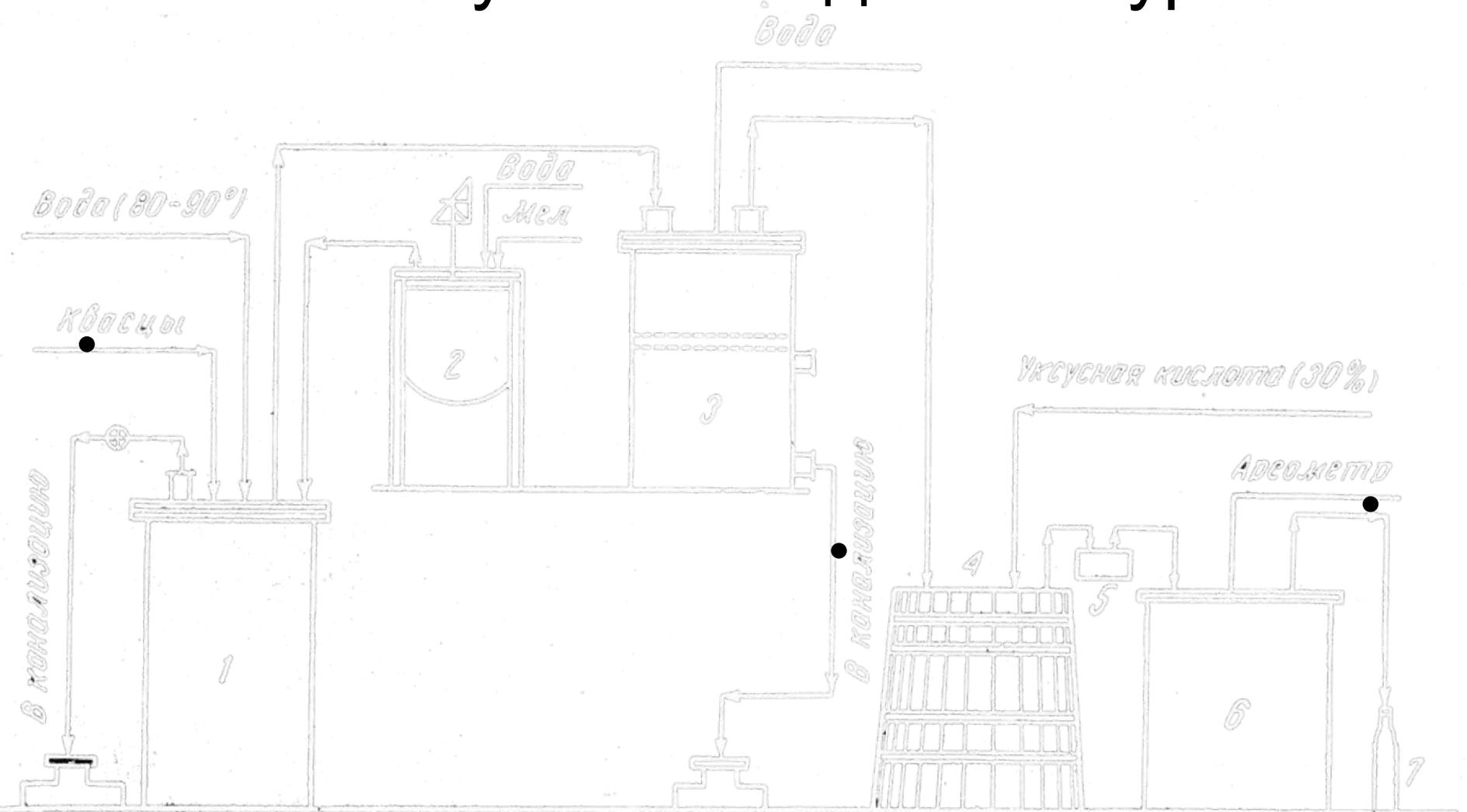


Схема получения жидкости Бурова



1 – бак, 2 – котел, 3 – нутч-фильтр, 4 – бак, 5 – фильтр, 6 – готовый

рис. РИС.3 ^{р-р} Схема получения жидкости Бурова

Технологический процесс приготовления раствора состоит из четырех стадий:

- Подготовка исходных материалов
- Получение осадка гидроксида алюминия

Осаждение гидроксида алюминия производится при температуре, не превышающей 20°C.

При этом условии получается осадок, легко реагирующий с кислотой уксусной, в то время как из теплых растворов образуется грубодисперсный осадок, трудно растворяющийся в кислоте уксусной.

- К охлажденному прозрачному раствору квасцов при перемешивании прибавляют суспензию кальция карбоната. Смесь перемешивают в течение 20 мин для удаления углекислоты и доведения реакции до конца. При этом в растворе находится калия сульфат, а в осадке — гидроксид алюминия и кальция сульфат. Полученную смесь отстаивают, прозрачную жидкость сливают, а осадок фильтруют на воронке Бюхнера и промывают водой от электролитов.
- Полноту удаления калия сульфата проверяют с натрийкобальтгексанитритом $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_2]_6$, при этом не должно быть желтого осадка калийкобальтгексанитрита.

- Растворение осадка в кислоте уксусной

Промытый почти сухой осадок смешивают с 39,0 г разведенной 30% кислотой уксусной. В закрытой емкости смесь оставляют на 2—3 суток.

- 4. Стандартизация.

Концентрированный раствор взвешивают, измеряют объем и определяют плотность. По расчету добавляют воду очищенную до плотности 1,044—1,048.

Основной уксусноалюминиевой соли должно быть 7,6—9,2%.

Раствор основного ацетата свинца (*Solutio Plumbi subacetatis*)

Описание. Бесцветная прозрачная или с незначительным белым осадком жидкость слабощелочной реакции. Плотность 1,225—1,230.

Получение. Двумя способами при взаимодействии;

- 1) оксида свинца с ацетатом свинца
- 2) оксида свинца с кислотой уксусной.

Количественное определение. Содержание свинца должно быть 16,7—17,4%.

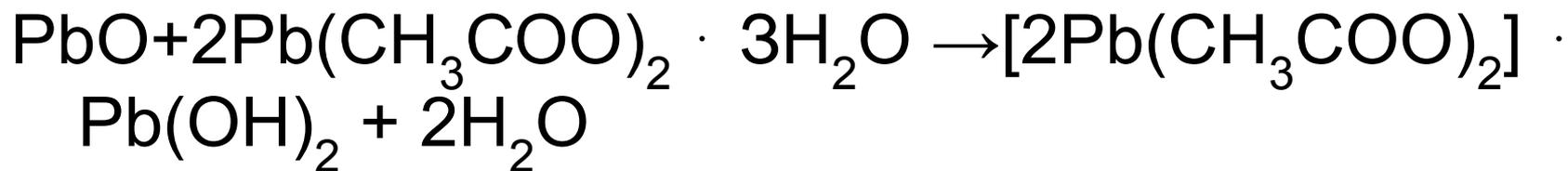
Хранение. В хорошо закупоренных доверху наполненных флаконах.

Применение. Вяжущее средство для обмывания и примочек при ушибах в виде 2% водного раствора; 0,25—0,5% растворы используют при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Химический способ получения свинцового уксуса (раствора свинца ацетата основного) ФС 42-2072-83

Способ 1

Взаимодействие свинца оксида со свинца ацетатом с образованием раствора основной уксусно-свинцовой соли



Свинца ацетата.....	30 г
Свинца оксида.....	10 г
Воды очищенной.....	100 мл

Технологический процесс состоит из четырёх стадий

- Получение основной уксусносвинцовой соли
Свинца ацетат, свинца оксид, измельченный в порошок и примерно 30 мл горячей очищенной воды помещают в емкость и тщательно перемешивают в течение 30 мин до образования белой массы.
- Растворение основной уксусносвинцовой соли.
По окончании взаимодействия к смеси добавляют остальное количество хорошо прокипяченной горячей очищенной воды и тщательно перемешивают. Жидкость переносят в небольшой флакон, плотно закрывают пробкой и оставляют для отстаивания на 2 суток.

- Фильтрация.

Жидкость фильтруют сквозь складчатый фильтр в сухой флакон, прикрывая воронку стеклом для защиты от доступа углекислого газа воздуха, во избежание образования основных солей свинца карбоната, не растворимых в воде.

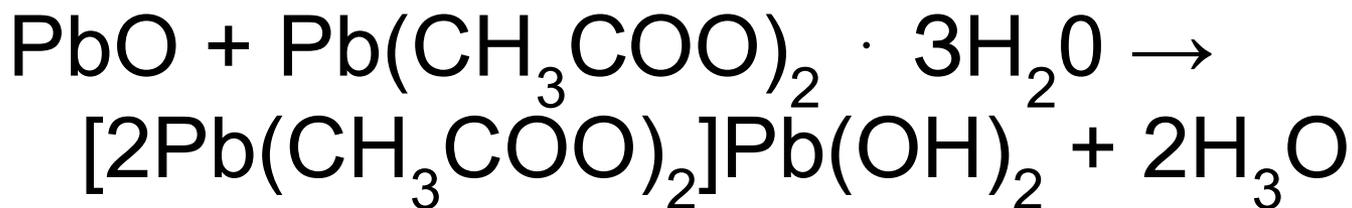
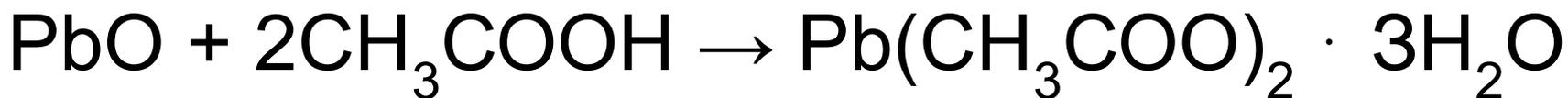
- Стандартизация.

Прозрачный раствор взвешивают, измеряют объем, определяют плотность и в случае надобности по расчету добавляют свежeproкипяченную воду до плотности 1,223—1,230.

Содержание свинца в препарате должно быть 16,7— 17,4%.

Химический способ получения раствора свинца ацетата основного №2

Способ 2. Взаимодействие свинца оксида с кислотой уксусной:



Кислоты уксусной 80% 10 г.

Свинца оксида..... 19 г.

Воды очищенной до получения 100 мл.

- В колбу с обратным холодильником помещают 10 г 80% кислоты уксусной, 2 мл очищенной воды и нагревают на водяной бане до 60°C, после чего загружают 19 г мельчайшего порошка свинца оксида.
- Смесь нагревают до 80°C при интенсивном перемешивании до получения жидкости сероватого цвета.
- Добавляют 70 мл воды очищенной и нагревают до 80—95°C. Смесь отстаивают 2 суток, быстро фильтруют и стандартизуют (см. способ 1).