Курсовая работа

Производство драже аскорбиновой кислоты

Введение

драже аскорбиновый кислота витамин

Витамины - это необходимые для нормальной жизнедеятельности низкомолекулярные органические соединения, синтез которых у организмов данного вида отсутствует или ограничен.

Витамины и их производные являются активными участниками биохимических и физиологических процессов, протекающих в живых организмах.

Отсутствие витаминов в пище может приводить к тяжелым расстройствам в организме, которые в настоящее время встречаются редко. Часто отмечается снижение обеспеченности организма теми или иными витаминами (гиповитаминозы). Гиповитаминозы носят сезонный характер, наблюдаются чаще всего в зимне-весеннее время, и для них характерны повышение утомляемости, снижение трудоспособности, подверженность различным простудным заболеваниям. Повышенная потребность в витаминах возникает при усиленной физической нагрузке, переохлаждении организма, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гастритах, колитах), у женщин во время беременности и т.д.

Витамины являются катализаторами (ускорителями) действия ферментов и гормонов. Так, витамины группы В образуют активный центра многих ферментов и коферментов. При отсутствии или недостатке в пище тех или иных витаминов возникают гиповитаминозы.

Производство аскорбиновой кислоты является самым крупнотоннажным в общем объёме производства витаминов и коферментов. Аскорбиновая кислота используется как фармакологическое средство при лечении разнообразных заболеваний и в профилактике гиповитаминозов, пищевая промышленность применяет аскорбиновую кислоту в виде антиоксидантной добавки и для витаминизации пищевых продуктов, парфюмерная - в составе косметических средств, другими областями промышленного применения являются реакции полимеризации, фотография, технология обработки металлов.

В подавляющем большинстве стран аскорбиновую кислоту получают в кристаллической форме синтезом, который включает четыре химических этапа и один биотехнологический. "Узким местом" при производстве аскорбиновой кислоты является стадия получения сорбозы. В связи с этим на первый план выступает необходимость интенсификации и совершенствования стадии получения последней.

Целью курсовой работы является исследование целесообразности применения вспомогательных веществ в технологии производства драже аскорбиновая кислота.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

. Изучить теоретические основы производства драже

. Изучить теоретические основы производства аскорбиновой кислоты

. Исследовать вспомогательные вещества, входящие в состав драже аскорбиновая кислота

Обзор литературы

1. Витамины их классификация

Так как к витаминам относится группа веществ различной химической природы, то классификация их по химическому строению сложна. Поэтому классификация проводится по растворимости в воде или органических растворителях. В соответствие с этим витамины делятся на водорастворимые и жирорастворимые.

) К водорастворимым витаминам относят:(тиамин) антиневритный;(рибофлавин) антидерматитный;(пантотеновая кислота) антидерматитный;(пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) антидерматитный;(фолиевая кислота; фолацин) антианемический;(цианкобаламин) антианемический;(никотиновая кислота; ниацин) антипеллагрический;(биотин) антидерматитный;(аскорбиновая кислота) антицинготный - участвуют в структуре и функционировании ферментов.

) К жирорастворимым витаминам относят:

А (ретинол) антиксерофтальмический;(кальциферолы) антирахитический;(токоферолы) антистерильный;

К (нафтохинолы) антигеморрагический;

Жирорастворимые витамины входят в структуру мембранных систем, обеспечивая их оптимальное функциональное состояние.

В химическом отношении жирорастворимые витамины А, D, E и К относятся к изопреноидам.

) следующая группа: витаминоподобные вещества. К ним обычно относят витамины:В13 (оротовая кислота), В15 (пангамовая кислота), В4 (холин), В8 (инозитол), Вт (карнитин), H1 (параминбензойная кислота), F (полинасыщенные жирные кислоты), U (S=метилметионин-сульфат-хлорид).

.1 История открытия витаминов. Применение аскорбиновой кислоты

Во второй половине XIX века считалось, что пищевая ценность продуктов определяется содержанием в них белков, жиров, углеводов, минеральных солей и воды. Меж тем за века человечество накопило немалый опыт длительных морских путешествий, когда при достаточных запасах продовольствия люди гибли от цинги. Почему?

На этот вопрос не было ответа до тех пор, пока в 1880 году русский ученый Николай Лунин, изучавший роль минеральных веществ в питании, не заметил, что мыши, поглощавшие искусственную пищу, составленную из всех известных частей молока (казеина, жира, сахара и солей), чахли и погибали. А мышки, получавшие натуральное молоко, были веселы и здоровы. "Из этого следует, что в молоке содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания", - сделал вывод ученый.

Еще через 16 лет нашли причину болезни "бери-бери", распространенной среди жителей Японии и Индонезии, питавшихся в основном очищенным рисом. Врачу Эйкману, работавшему в тюремном госпитале на острове Ява, помогли... куры, бродившие по двору. Их кормили очищенным зерном, и птицы страдали заболеванием, напоминавшим "бери-бери". Стоило заметить его на рис неочищенный - болезнь проходила.

Первым выделил витамин в кристаллическом виде польский ученый Казимир Функ в 1911 году. Год спустя он же придумал и название - от латинского "vita" - "жизнь".

Впервые выделен в 1923-1927 гг. Зильва (S.S. Zilva) из лимонного сока. Значение витамина С для организма человека очень велико.

Аскорбиновая кислота принимает активное участие в окислительно-восстановительных процессах в организме и входит в состав ряда сложных ферментов, обусловливающих процессы клеточного дыхания. Витамин С участвует в процессах углеводного и белкового обмена, повышает сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям, регулирует холестериновый обмен, участвует в нормальном функционировании желудка ,кишечника и поджелудочной железы; совместно с витамином Р обеспечивает нормальную эластичность стенок кровеносных капилляров, обезвреживает действие ряда лекарственных веществ и ядов. Аскорбиновая кислота применяется при лечении цинги, инфекционных заболеваний, ревматизма, туберкулеза, язвенной болезни, при гепатитах, шоковом состоянии и др.

При недостаточности аскорбиновой кислоты развивается гиповитаминоз, в тяжелых случаях - авитаминоз (цинга, скорбут). При цинге наблюдается утомляемость, сухость кожи, расшатываются и выпадают зубы, наблюдаются боли в конечностях, снижается сопротивляемость к инфекциям. В конечном итоге, цинга приводит к летальному исходу.

В терапевтических дозах аскорбиновая кислота хорошо переносится и побочных эффектов не вызывает. При введении в больших дозах и в течение длительного времени она может повреждать островковый аппарат поджелудочной железы и опосредованно почки.

Аскорбиновая кислота содержится в значительных количествах в овощах, плодах, ягодах, хвое, шиповнике, в листьях черной смородины.

Под влиянием высоких температур, кислорода, особенно в присутствии тяжелых металлов, витамин С легко разрушается. В организме человека и большинства животных аскорбиновая кислота не синтезируется.

Примерная суточная доза составляет50-100 мг. В то же время, в некоторых случаях (тяжелые физические нагрузки, простудные заболевания) показаны увеличенные (ударные) дозы аскорбиновой кислоты (до 0,5-1,0 г и более на прием). Активным пропагандистом этих воззрений является известный американский химик, лауреат Нобелевской премии Л. Полинг.

1.2 Строение и физико-химические свойства аскорбиновой кислоты. Технология производства аскорбиновой кислоты

Аскорбиновая кислота является производным моносахарида L-ряда. Это строение подтверждено синтезами, в которых исходными веществами являются L-сорбоза (наиболее доступна) или L-гулоза, превращающиеся в 2-кето-Ь-гулоновую кислоту--ключевой полупродукт в синтезе аскорбиновой кислоты:

Аскорбиновая кислота имеет два асимметрических атома углерода в положениях 4 и 5 и образует четыре оптических изомера и два рацемата:

Биологически активной является L-(+)-форма. Д-(--)-форма является антивитамином и не существует в природе. Принятое строение аскорбиновой кислоты подтверждается рентгеноструктурным анализом. Молекулярная модель, установленная этим методом, показывает, что все атомы углерода и кислорода цикла лежат в одной плоскости, кроме С4, лежащего вне ее.

Аскорбиновая кислота представляет собой белое кристаллическое вещество с Т пл 192°, очень чувствительна к нагреванию, хорошо растворима в воде, плохо в спиртах (за исключением метанола), практически нерастворима в неполярных растворителях. Она очень чувствительна к тяжелым металлам, медь и железо разрушающе, действуют на аскорбиновую кислоту. Аскорбиновая кислота легко отщепляет протон гидроксила в положении Сз кольца и по силе не уступает карбоновым кислотам:

Аскорбиновая кислота является двухосновной, однако, ее считают практически одноосновной, поскольку pKI=4 12 а рКII =11,57.

Кислотность обусловлена фенольной НО-группой. Аскорбиновая кислота легко образует соли -- наиболее известна ее натриевая соль (аскорбинат натрия). Аскорбиновая кислота очень легко окисляется и обладает сильной восстановительной способностью. Процесс окисления аскорбиновой кислоты протекает сложно, начальной стадией его является образование т. н. дегидроаскорбиновой кислоты под влиянием кислорода воздуха или других окислителей. Этот процесс является обратимым:

При рН<7 в процессе окислительного и гидролитического расщепления дегидроаскорбиновая кислота, например, превращается в 2,3-дикето-L-гулоновую кислоту. Последняя под влиянием повышенной температуры декарбоксилируется и превращается в L-ксилозон-2. Ксилозон восстанавливается аскорбиновой кислотой в L-ксилозу, которая циклизуется в фурфурол путем дегидратации:

Известно, что фурфурол легко вступает в реакции присоединения, образуя полимеры, а также легко окисляется с раскрытием цикла и образованием янтарной и других органических кислот и смолистых веществ.

Указанные процессы протекают даже в присутствии кислорода воздуха, образуя цикл каталитического разложения аскорбиновой кислоты. Поэтому желательно исключить воздействие кислорода на растворы аскорбиновой кислоты и ее препараты в производстве и при хранении.

Естественно, что в присутствии более сильных окислителей и, особенно, ионов тяжелых металлов (медь, магний, железо) аскорбиновая кислота окисляется с деструкцией цикла и образованием в итоге различных органических кислот (L-трео-новая, глицериновая, щавелевая и др.). Все процессы окисления идут легче в щелочной среде.

При нагревании со щелочами аскорбиновая кислота легко гидролизуется, превращаясь в соль 2-кето-L-гулоновой кислоты:

Из других свойств аскорбиновой кислоты следует отметить ее способность к образованию простых и сложных эфиров. Наиболее известен пальмитат аскорбиновой кислоты, который используют для витаминизации пищевых продуктов:

Методы синтеза аскорбиновой кислоты, выбор рационального способа производства

Аскорбиновая кислота может быть получена из моносахаридов D- или L-ряда.

Известно несколько методов ее синтеза.

. Бензоиновый метод. В основе лежит конденсация-- треозы и этилглиокислота в присутствии KCN. Метод неперспективен из-за дефицитности сырья, низкого выхода.

. Циангидриновый метод. Аскорбиновую кислоту получают, исходя из L-ликсозы или L-ксилозы. Практического применения не имеет из-за отсутствия сырья, синтез которого из D-глюкозы очень сложен.

. Получение аскорбиновой кислоты из свекловичного «жома» (отходы производства сахара из свеклы). Метод предложен американцами в 1904 г. Метод нуждается в значительном усовершенствовании: из 100 кг жома получают всего 2,5 кг аскорбиновой кислоты.

. Частично микробиологический метод получения аскорбиновой кислоты из D-глюкозы. Включает 5 стадий, в т. ч. 3 химических. В основе метода лежит окисление D-глюкозы уксуснокислыми бактериями до кальциевой соли 5-кето-0-глюконовой кислоты, которую превращают в L-аскорбиновую кислоту. Метод привлекает внимание ограниченным применением химических реагентов. Однако выход продукта низок, а процессы микробиологического синтеза трудно управляемы.

. Метод Рейхштейиа. Синтез L-аскорбиновой кислоты из 2-кето-L-гексоновой кислоты. Основное сырье (D-глюкоза) и вспомогательные реагенты, применяемые для синтеза, используются в пищевой и химической промышленности. Метод нашел применение во многих странах, в т. ч. СССР. Усовершенствован во ВНИХФИ, в настоящее время отдельные стадии его совершенствуются в НПО «Витамины».

Метод Рейхштейна состоит из 6 стадий, включая 1 стадию микробного синтеза:

стадия. Получение D-сорбbта из D-глюкозы методом каталитического восстановления водородом.

стадия. Получение L-сорбозы из D-сорбита путем его глубинного аэробного окисления уксуснокислыми бактериями.

стадия. Получение диацетон-L-сорбозы из L-сорбозы путем ее ацетонирования.

стадия. Получение гидрата диацетон-2-кето-L-гулоновой кислоты путем окисления диацетон-L-сорбозы.

стадия. Получение L-аскорбиновой кислоты из гидрата диацетон-2-кето-L-гулоновой кислоты (деацетонирование - этерификация - «енолизация» - «лактонизация»).

стадия. Получение медицинской аскорбиновой кислоты. Перекристаллизация технической аскорбиновой кислоты.

Выход продукта в пересчете па глюкозу составляет в целом до 54%.

.3 Технология производства лекарственной формы - драже

Драже - твердая дозированная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>) лекарственных и вспомогательных веществ <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> на сахарные гранулы <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> (крупку). Таким образом, вся масса драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> образуется путем наслаивания, в то время как у таблеток <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> наслаивается только оболочка. Долгое время типичные драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> рассматривались совместно с дражируемыми таблетками <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>.

Промышленное производство драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> осуществляется в дражировочных котлах <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> (рис. 2), конструкция которых непрерывно совершенствуется.

На заводах процесс получения драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> заключается в следующем: в дражировочный котел <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> загружают крупнокристаллический сахар <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. При вращении котла последний увлажняют сахарным сиропом <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> определенной концентрации до равномерного смачивания <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> и обсыпают сахарной пудрой. Операции полива сахарным сиропом <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>, обсыпки сахарной пудрой и сушки <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> повторяют многократно до формирования глобул (шаровидных гранул <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>). С целью получения глобул одинакового размера их фракционируют с помощью барабанных сит, с расчетом, чтобы в 1 г содержалось около 40 гранул <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. Полученный таким образом глобулы являются ядром, т.е. сердцевиной для дальнейшего наращивания лекарственных и вспомогательных веществ <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. С этой целью во вращающемся дражировочном котла глобулы увлажняют сахарным сиропом <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> и обсыпают смесью лекарственных и вспомогательных веществ <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. После наслаивания веществ проводят сушку теплым воздухом (40-45ºС). Операции увлажнения, обсыпки и сушки <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> повторяют многократно до получения определенного веса драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>, т.е. до наслаивания рассчитанного количества лекарственных веществ. Затем проводят сглаживание или полировку драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> с помощью сахарного сиропа <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. Для окрашивания драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> в состав сахарного сиропа <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> вводяткрасители <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. После чего осуществляют глянцевание драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> подобно таблеткам <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> с дражированной оболочкой, описанным в главе «Таблетки <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/chapter14\_10.html>».

Драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> имеют правильную форму. Масса их колеблется в пределах от 0,1 до 0,5 г. Драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>, содержащее одно и то же лекарственное вещество, окрашиваются в разные цвета в зависимости от дозировки (например, драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> пропазина массой 0,025 г окрашиваются в голубой цвет, а 0,05 г - в зеленый).

При производстве драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> в качестве вспомогательных веществ <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> применяют сахар <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>, крахмал <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>, магния карбонат основной, пшеничную муку, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидрогенизированные жиры, стеариновую кислоту, пищевые красители <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> и лаки. Количество талька должно быть не более 3%, стеариновой кислоты - 1%. Для защиты лекарственного вещества от действия желудочного сока драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> покрывают оболочкой, при этом применяют те же вещества, что и при получении кишечнорастворимыхтаблеток <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>.

В виде драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> можно выпускать трудно таблетируемые лекарственные вещества. Драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> позволяет скрыть неприятный вкус лекарственного вещества, уменьшить их раздражающее действие, предохранить от воздействия внешних факторов. Однако , в этой лекарственной форме трудно обеспечить точность дозирования, распадаемость в требуемые сроки, быстрое высвобождение лекарственных веществ. Драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> не рекомендуется детям.

Контроль качества драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> проводят согласно фармакопейной <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> статье «Таблетки». Внешний вид оценивают на основании осмотра невооруженным глазом 20 драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html>. Колебания массы отдельных драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> не должны превышать ±10% от средней массы. Драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> должны распадаться не более чем за 30 минут, если нет других указаний.

Номенклатура драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> включает свыше десяти наименований: «Аскорбиновая кислота», «Ундевит», «Гексавит», «Ревит», «Аминазин», «Пропазин», «Диазолин», «Гендевит», «Ренивит», «Ретинола ацетат», «Ретинола пальмитат», «Ферроплекс», «Эргокальциферол».

Драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> должны выпускаться в стеклянных или пластмассовых флаконах (банках) с навинчивающимися крышками, предохраняющими их от воздействия внешней среды и обеспечивающими стабильность <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> в течение установленного срока годности.

2.Основная часть

.1 Рынок витаминов на отечественном рынке

По данным DSM Group, объем розничного коммерческого рынка витаминных средств за январь - ноябрь 2013 г. составил 17,7 млрд руб. Это на 14,5% больше, чем за аналогичный период прошлого года.

Основную долю рынка составляют витамины АТС-группы А11А «Поливитамины в комбинации с другими препаратами»: на их долю приходится 58,8% (рис. 3). Этот сегмент представлен на аптечных полках наиболее полно. В него же попадает значительное количество продуктов, связанных со стилем жизни или конкретными показаниями к применению: например, комплексы витаминов для беременных, витамины для укрепления волос и ногтей и т.д. С их помощью потребители не только стремятся наиболее широко охватить все потенциальные области применения (по принципу «все в одной таблетке»), но и рассчитывают на комплексное решение отдельных проблем.

Увесистой «вишенкой» в витаминном «пироге» можно считать различные комбинированные препараты витаминов группы В: их доля составляет 15,3%. Комплексы этих витаминов чаще всего рекомендуются для профилактики и лечения заболеваний нервной системы. Все они, как правило, являются препаратами рецептурного отпуска.

Рынок в натуральном выражении выглядит иначе. Самым популярным витамином у россиян продолжает оставаться известная с детства «аскорбинка». На долю группы A11G «Аскорбиновая кислота, включая комбинации с другими препаратами» приходится более 40% рынка в упаковках. Средняя цена этих препаратов колеблется в пределах 12 руб., что является самым низким ценовым показателем среди представленных в АТС-группах витаминных средств. Демократичная цена и широкая область применения витаминов группы C обеспечивает им третье место на рынке в стоимостном выражении.

.2 Вспомогательные вещества требования, классификация

Вспомогательные вещества - это вещества органической или неорганической природы, которые используют в процессе производства и изготовления лекарственных форм для придания им необходимых свойств.

К вспомогательным веществам должны предъявляться следующие требования:

1) соответствие медицинскому назначению лекарственного препарата, т.е. обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменить биологическую доступность лекарственного средства;

2) используемые количества должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действия;

) соответствие формообразующих свойств изготовляемой лекарственной форме. Вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет и др.

) отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств лекарственного препарата.

5) Соответствие в зависимости от степени могут быть чистоты изготовляемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации; возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов;

) Экономическая доступность. Необходимо сокращать список веществ, используемых в пищевой промышленности.

По ряду причин: разнообразие химической природы, влияние на лекарственные формы (стабильность, пролонгирование, исправление вкуса и т.д.) и их терапевтическую эффективность, предлагаемая классификация не может считаться совершенной, хотя является достаточно удобной. В основе классификации вспомогательных веществ лежит ряд признаков: природа, влияние на технологические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм.

По своей природе вспомогательные вещества можно разделить на природные, синтетические и полусинтетические. Природные целесообразно подразделить на соединения органические и неорганические. Вспомогательные вещества природного происхождения получают путем переработки растительного животного сырья, сырья микробного происхождения и минералов. Природные имеют преимущество по сравнению с синтетическими благодаря высокой биологической безвредности. Но они имеют существенный недостаток - они подвержены воздействию микробов, в связи с чем растворы полисахаридов и белков быстро портятся.

Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества находят широкое применение в технологии лекарственных форм. Этому способствует их доступность, т.е. возможность синтеза веществ с заданным свойствами, более эффективными и менее токсичными. При получении полусинтетических вспомогательных веществ имеется возможность совершенствования свойст природных веществ. Например, производные метилцеллюлозы: натриевая соль метилцеллюлозы растворима в воде, а оксипропилцеллюлоза не растворима, поэтому она используется для покрытия оболочками таблеток с целью защиты лекарственных веществ от кислой среды желудочного сока.

По химической структуре вспомогательные вещества являются высокомолекулярными соединениями (ВМС), образующими растворы различной вязкости в зависимости от концентрации. С этим свойством связано и основное использование в различных лекарственных формах. ВМС используются в технологии практически всех лекарственных форм: как основы для мазей, суппозиториев, пилюль; как стабилизаторы; как пролонгирующие компоненты; как вещества, исправляющие вкус; кроме того, как упаковочные материалы. Введение в технологию новых ВМС позволило создать новые лекарственные формы: многослойные таблетки длительного действия; спансулы (гранулы, пропитанные растворами ВМС); микрокапсулы и др. Широкое применение ВМС основано также на их поверхностно-активных свойствах. Наибольшее применение находят неионогенные ПАВ, прежде всего как соединения, обладающие наименьшей токсичностью и не оказывающие раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и ткани.

Биофармацевтические исследования показали, что ПАВ, изменяя физико-химические свойства лекарственных форм, могут оказывать также заметное действие влияние на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. Низкие концентрации ПАВ увеличивают всасывание некоторых препаратов, и, наоборот, высокие концентрации многих ПАВ понижают резорбцию лекарственных веществ из растворов. Наблюдаемую зависимость объясняют изменением под действием ПАВ проницаемости клеточных мембран и повышением растворимости лекарственных веществ, мицеллообразованием, понижением поверхностного натяжения и.т.д.

Таким образом, использование ПАВ в фармацевтической технологии позволяет разрабатывать лекарственные формы с необходимыми физико-химическими свойствами, повышать агрегативную устойчивость различных дисперсных систем и предотвращать разложение лекарственных веществ, регулировать процессы их высвобождения, распределения и всасывания при различных путях введения.

Вспомогательные вещества в зависимости от влияния на физ.-хим. характеристики и фармакокинетику лекарственных форм можно разделить на следующие группы:

· формообразующие

· стабилизирующие

· пролонгирующие

· солюбилизирующие

· корригирующие

Формообразующие вещества - эта группа веществ используется в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды - этанол, глицерин) в технологии жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм, основ для мазей и суппозиториев. Формообразующие вещества дают возможность изготовить лекарственные формы, исходя из агрегатного состояния, создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму и обеспечивать другие физические требования, предъявляемые к лекарственным формам.

Стабилизирующие вещества (стабилизаторы). Стабильность - свойство лекарственных средств сохранять физико-химические и микробиологические свойства течении определенного времени с момента выпуска. Стабилизацию лекарственных препаратов следует рассматривать как весьма актуальную комплексную проблему в целом: устойчивость лекарственных форм, представляющих собой дисперсные системы (растворы, суспензии, эмульсии), устойчивость лекарственных веществ (химических соединений различной природы) и устойчивость лекарственных препаратов к микробной контаминации.

Существует три типа стабилизирующих вспомогательных веществ:

1. стабилизаторы физико-химических (дисперсных) систем: в основном имеют большое значение для неоднородных систем.

2. стабилизаторы химических веществ используют в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В технологии лекарственных форм использую добавление стабилизаторов, тормозящих окислительно-восстановительные процессы в растворах лекарственных веществ и ряда вспомогательных компонентов, так как окисление физиологически активных веществ происходит довольно часто.

. Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Это желатоза, органические соединения.

Солюбилизирующие вещества (солюбилизаторы) - применяют с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых лекарственных веществ. Это ПАВ, например твин-80, желчные кислоты. Солюбилизация - процесс самопроизвольного перехода нерастворимого в воде вещества в разведенный раствор ПАВ с образованием термодинамически устойчивой системы. Солюбилизаторы используются для изготовления лекарственных форм (чаще растворов) для наружного, внутреннего и инъекционного введения. Применение солюбилизатора позволяет готовить лекарственные формы с новыми практически нерастворимыми высокоэффективными лекарственными веществами. Положительным моментом при использовании растворов солюбилизированных веществ, с точки зрения эффективности лечения, является быстрая и полная резорбция лекарственного вещества. Это может привести и к снижению дозировки веществ.

Прологирующие вещества (пролонгаторы) - вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения лекарственных веществ в организме. Использование пролонгированных лекарственных форм вызвано отрицательными явлениями, возникающими при быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстрым разрушением в нем и поэтому вводят вещества, однократный прием которых сохранял бы в организме в течении длительного или заданного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, в том числе поступление лекарственного вещества с заданной скоростью. К пролонгирующим компонентам, помимо требований, предъявляемых к вспомогательным веществам, следует отнести и поддержание оптимального уровня лекарственного вещества в организме, отсутствие резких колебаний его концентраций. Установлено, что пролонгирование действия лекарственных веществ зависит от уменьшения скорости высвобождения из лекарственной форме, инактивации лекарствнных веществ ферментами и скорости выведения из организма.

Корригирующие вещества (корригенты) - группа вспомогательных веществ, применение которых дает возможность исправлять вкус, цвет, запах различных вспомогательных веществ. Это сиропы, сахароза, фруктоза. Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости лекарственных веществ из корригированных лекарственных форм. Известно, например, что сахарный сироп и некоторые фруктовые сиропы снижают резорбцию антибиотиков из корригируемых ими форм. При подборе корригирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса. Таким образом, применение вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии лекарственных форм, а получение же новых позволит создавать принципиально новые высокоэффективные лекарственные формы, удобные для применения и имеющие достаточно длительные сроки годности.

2.3 Характеристика вспомогательных веществ, входящих в состав драже аскорбиновая кислота

Драже Аскорбиновая кислота

#### Состав

1 драже содержит:

Действующие вещества

Аскорбиновая кислота 0,05 г.

Вспомогательные вещества

Сахар, патока крахмальная, мука пшеничная, масло подсолнечное, воск пчелиный, тальк, ароматизаторы пищевые, краситель желтый Е-104.

В полимерной банке 200 драже

Сахарный сироп

Сахарный сироп готовят холодным и горячим способом.

При холодном способе, сахар растворяют в теплой, исправленной воде доводя раствор до необходимой концентрации, а затем пропускают его через бактериозадерживающие фильтры. При необходимости сироп осветляют, пропуская его через колонны с активированным углем.

В основном, на предприятиях используют горячий метод получения сахарного сиропа. Процесс ведут в сироповарочных <http://edcmi.ru/emkostnoe-oborudovanie/elektronagrevaemye-emkosti/siropovarochniy-kotel-s-elektro-nagrevom.html> котлах <http://edcmi.ru/emkostnoe-oborudovanie/elektronagrevaemye-emkosti/siropovarochniy-kotel-s-elektro-nagrevom.html>. В сироповарочном котле в нагретую до сорока - пятидесяти градусов воду добавляют сахар, до получения раствора с необходимой концентрацией. Полученный раствор доводят до кипения и продолжают кипятить в течение тридцати минут для полного уничтожения слизеобразующих бактерий. Полученный сироп охлаждают, фильтруют и при необходимости осветляют.

Инвертный сироп

Применяется в кондитерском производстве, как антикристализатор заменитель патоки. Представляет собой водный раствор глюкозы и фруктозы. По вкусу на десять процентов слаще сахарного сиропа.

Получают путем нагревания водного раствора сахара в кислой среде. Нагрев и кислота в данном случае являются катализаторами процесса.

Интенсивность процесса получения инвертного сиропа, напрямую зависит от используемой кислоты. Так в присутствии химически чистых соляной или серной кислоты процесс проходит быстрее, нежели при использовании молочной, виннокаменной или уксусной кислоты.

Процесс выглядит следующим образом. В сироповарочном котле, при нагревании и непрерывном перемешивании, растворяют сахар до получения восьмидесяти процентного сахарного сиропа. Полученный концентрированный раствор сахара, охлаждают до температуры 90 градусов и вводят в него соляную кислоту в виде десяти процентного раствора. Раствор кислоты вводят медленно, небольшими порциями, при непрерывном перемешивании. Через тридцать минут большая часть сахара гидролизуется после чего можно нейтрализовать кислоту восьми процентным раствором гидрокарбоната натрия. Для этого очень осторожно, небольшими порциями при интенсивном перемешивании раствор вводят в предварительно охлажденный сироп. Делается это для того, чтобы избежать изменения цвета и помутнения сиропа в результате разложения глюкозы и фруктозы в щелочной среде. При использовании молочной кислоты, её вводят в виде сорока процентного раствора после закипания сахарного сиропа и поддерживают кипение в течении сорока - пятидесяти минут. Инвертный сироп полученный с использованием молочной кислоты нейтрализуют так же как при использовании соляной кислоты.

Патока - натуральный сахарозаменитель с выраженным экономическим эффектом; это универсальный улучшитель органолептических показателей и свойств продуктов, произведенных с ее добавлением. Патока представляет собой густой, вязкий, прозрачный сахарный сироп, остающийся всегда в жидком состоянии. Она состоит из смеси глюкозы, мальтозы и высших сахаридов, имеет большое количество сортов в зависимости от сочетаний этих углеводов.

Мука пшеничная Farina Tritici обладает как связывающими, так и консистентными свойствами. Эмульгирующие и связывающие свойства мука проявляет благодаря наличию клейковины. Добавляют муку в пилюльную массу в количестве от 2 до 10 % при введении большего количества муки пилюльная масса становится твердой обычно в сочетании с крахмалом, растительными порошками, водой глицериновой.

Тальк относится к группе скользящие вещества. Тальк - минерал, кристаллическое вещество. Представляет собой жирный на ощупь рассыпчатый порошок белого цвета. Качество талька определяется его белизной.Такими веществами являются порошкообразные продукты: крахмал, тальк, каолин, бентониты, аэросил. - Желтый хинолиновый (Е104)

Краситель «Желтый хинолиновый» (пищевая добавка Е104) - синтетический азокраситель желто-зеленого цвета. Представляет собой органическое соединение гетероциклического ряда, используемое для растворения серы и фосфора. Пищевая добавка Е104 делится на два вида: растворимая в воде (Хинолиновый желтый WS), и растворимая в спирте (Хинолиновый желтый SS). Химическая формула пищевой добавки Е104: C18H9NO8S2Na2.

Результаты исследований <http://dobavkam.net/news/fsa-protiv-krasiteley> утверждают, что использование пищевой добавки Е104 в пищу способствует повышению гиперактивности детей. Кроме того, добавка Е104 может вызывать воспаление кожных покровов, крапивницу, анафилаксию, приступы удушья у астматиков. Краситель «хинолиновый желтый» противопоказан людям, чувствительным к аспирину.

В сентябре 2009 года Европейское агентство по пищевым стандартам (EFSA) приняло решение об ужесточении предельно допустимых норм потребления пищевой добавки Е104. В результате этого решения предельно допустимая суточная норма потребления красителя Е104 была снижена с 10 мг/кг до 0,5 мг/кг массы тела в сутки. Это решение было принято в связи результатами исследований, которые показали, что чрезмерное употребление пищевой добавки Е104 может являться причиной крапивницы и ринита.

В пищевой промышленности пищевая добавка Е104 используется в копченой рыбе, бакалеи, напитках; для производства цветных драже, леденцов и жевательных резинок.

Другие применения добавки Е104:

· в парфюмерии, для производства одеколонов;

· в косметической промышленности, для производства губных помад, красок, и др;

· для производства мыла, средств по ухода за волосами;

· при производстве зубной пасты;

· в медицине (используются производные этого вещества).

Пищевая добавка Е104 запрещена в ряде стран, как отрицательно влияющая на здоровье человека. Например от использования красителя Е104 отказались Япония, США, Норвегия. В России и Украине пищевая добавка Е104 является разрешенной для использования в пищевой промышленности.

Заключение

Витамин С (аскорбиновая кислота) - один из важнейших витаминов в пищевом рационе человека. Физиологическое значение аскорбиновой кислоты в организме весьма многообразно.

Впервые витамин С (аскорбиновая кислота) был получен из лимонного сока в 1923 году, синтезировали в 1933 году, и уже пять лет спустя было осуществлено промышленное производство аскорбиновой кислоты.

Аскорбиновую кислоту выпускают в виде порошка, таблеток, драже (с глюкозой) по 01 0,025 и 0,05, а также в виде 5 и 10 % растворов в ампулах по 1 и 5 мл (аскорбинат натрия) и в ампулах по 10-20 мл (40 % раствор глюкозы и 0,2 % аскорбиновой кислоты).

Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на терапевтическую эффективность лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов.

В ходе написания курсовой работы я выполнила поставленные задачи:

1. Изучила теоретические основы производства драже

. Изучила теоретические основы производства аскорбиновой кислоты

. Исследовала вспомогательные вещества, входящие в состав драже аскорбиновая кислота

Список литературы

1. Ефимов Н. И. Витамины и их значение для здорового человека.- Медгиз, 1958.- С. 18-24.

2. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. М.: Химия, 1971. С.616-619.

3. Ковлер М. А. Витамины в повседневной врачебной практике//Medical Market.- 1998.- № 30.- С. 33-39.

4. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991.

. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд 3-е, перераб. И доп. Т.1. М.: Медицина, 1980. С.112-126

. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: [Текст] И.И.Краснюк, [и др.] - М.: Издательский центр «Академия», 2004. - 464 с.

. Чуешов В.И., Зайцев А.И., Шебанова С.Т. Промышленная технология лекарств.: Х.: МТК-Книга,2002.-560 с.

Приложение



Рисунок. Котел для изготовления драже <http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/gloss.html> итальянской фирмы «Пеллегрини». Общий вид

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДРАЖЕ АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

#### Состав

1 драже содержит:

Действующие вещества

Аскорбиновая кислота 0,05 г

Вспомогательные вещества

Сахар, патока крахмальная, мука пшеничная, масло подсолнечное, воск пчелиный, тальк, ароматизаторы пищевые, краситель желтый Е-104.

В полимерной банке 200 драже.

Область применения

§ Профилактика и лечение гипо- и авитаминоза витамина С <http://www.smed.ru/guides/162/>.

§ В качестве вспомогательного средства:

§ Геморрагический диатез.

§ Носовые, маточные, легочные и другие кровотечения.

§ На фоне лучевой болезни.

§ Передозировка антикоагулянтов.

§ Инфекционные заболевания и интоксикации.

§ Заболевания печени.

§ Нефропатия беременных.

§ Болезнь Аддисона.

§ Вяло заживающие раны и переломы костей.

§ Дистрофии и другие патологические процессы.

§ Препарат назначают при повышенных физических и умственных нагрузках, в период беременности и грудного вскармливания, в период выздоровления после тяжелых длительных заболеваний.

Общая информация

Аскорбиновая кислота <http://www.smed.ru/guides/162/> активно участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, оказывает неспецифическое общестимулирующее влияние на организм. Повышает адаптационные способности организма и его сопротивляемость к инфекциям; способствует процессам регенерации.

#### При беременности

Минимальная ежедневная потребность в аскорбиновой кислоте во II-III триместрах беременности - около 60 мг.

Минимальная ежедневная потребность в период грудного вскармливания - 80 мг.

Диета матери, содержащая адекватное количество аскорбиновой кислоты <http://www.smed.ru/guides/162/>, достаточна для профилактики дефицита витамина С <http://www.smed.ru/guides/162/>у грудного ребенка (рекомендуется не превышать кормящей матерью максимум ежедневной потребности в аскорбиновой кислоте).

#### Противопоказания

§ Гиперчувствительность.

§ Для больших доз:

§ Гиперкоагуляция.

§ Тромбофлебит.

§ Склонность к тромбозам.

§ Сахарный диабет.

§ Почечнокаменная болезнь.

С осторожностью:

§ Гипероксалурия.

§ Почечная недостаточность.

§ Гемохроматоз.

§ Талассемия.

§ Полицитемия.

§ Лейкемия.

§ Сидеробластная анемия.

§ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы <http://www.smed.ru/guides/358/>.

§ Серповидноклеточная анемия.

§ Прогрессирующие злокачественные заболевания.

§ Беременность.

#### Побочное действие:

#### Со стороны центральной нервной системы (ЦНС)

#### Головная боль, чувство усталости.

При длительном применении больших доз - повышение возбудимости ЦНС, нарушение сна. Со стороны пищеварительной системы

Раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота <http://www.smed.ru/guides/107/>, диарея, спазмы желудка.Со стороны эндокринной системы

Угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы (гипергликемия, глюкозурия).Со стороны мочевыделительной системы

При применении в высоких дозах - гипероксалурия и образование мочевых камней из оксалата кальция, повреждение гломерулярного аппарата почек. Со стороны сердечно-сосудистой системы: Снижение проницаемости капилляров и ухудшение трофики тканей, тромбоз.

При применении в высоких дозах: повышение артериального давления <http://www.smed.ru/guides/50449/doctor/>, развитие микроангиопатий, миокардиодистрофия. Аллергические реакции: Кожная сыпь, гиперемия кожи.Редко - анафилактический шок. Лабораторные показатели: Тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритропения, нейтрофильный лейкоцитоз, гипокалиемия .Прочие: Гипервитаминоз, нарушение обмена веществ, ощущение жара. При длительном применении больших доз - задержка натрия <http://www.smed.ru/guides/186/>(Na + ) и жидкости, нарушение обмена цинка <http://www.smed.ru/guides/196/>, меди <http://www.smed.ru/guides/197/>.

Взаимодействие

Повышает концентрацию в крови бензилпенициллина <http://www.smed.ru/guides/40557/>и тетрациклинов; в дозе 1 г/сут повышает биодоступность этинилэстрадиола <http://www.smed.ru/guides/41895/>(в т.ч. входящего в состав пероральных контрацептивов).

Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (переводит трехвалентное железо <http://www.smed.ru/guides/193/>в двухвалентное), может повышать выведение железа при одновременном применении с дефероксамином <http://www.smed.ru/guides/40741/>.

Снижает эффективность гепарина <http://www.smed.ru/guides/40658/>и непрямых антикоагулянтов.

Ацетилсалициловая кислота <http://www.smed.ru/guides/40528/>(АСК), пероральные контрацептивы, свежие соки и щелочное питье снижают всасывание и усвоение аскорбиновой кислоты.

При одновременном применении с АСК повышается выведение с мочой аскорбиновой кислоты и снижается выведение АСК. АСК снижает абсорбцию аскорбиновой кислоты примерно на 30%. Увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение препаратов, имеющих щелочную реакцию (в т.ч. алкалоидов), снижает концентрацию в крови пероральных контрацептивов.

Повышает общий клиренс этанола <http://www.smed.ru/guides/41887/>, который, в свою очередь, снижает концентрацию аскорбиновой кислоты в организме. Препараты хинолинового ряда, кальция хлорид <http://www.smed.ru/guides/40937/>, салицилаты, глюкокортикостероиды при длительном применении истощают запасы аскорбиновой кислоты.

При одновременном применении уменьшает хронотропное действие изопреналина <http://www.smed.ru/guides/40845/>.

При длительном применении или применении в высоких дозах может нарушать взаимодействие дисульфирам <http://www.smed.ru/guides/40790/>-этанол. В высоких дозах повышает выведение мексилетина <http://www.smed.ru/guides/41094/>почками.

Барбитураты и примидон <http://www.smed.ru/guides/41393/>повышают выведение аскорбиновой кислоты с мочой.

Уменьшает терапевтическое действие антипсихотических ЛС (нейролептиков - производных фенотиазина), канальцевую реабсорбциюамфетамина <http://www.smed.ru/guides/40492/>и трициклических антидепрессантов.

#### Передозировка

§ Симптомы: при приеме более 1 г в день возможны тошнота <http://www.smed.ru/guides/107/>, изжога <http://www.smed.ru/guides/70/>, диарея, затрудненное мочеиспускание или окрашивание мочи в красный цвет, гемолиз (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы <http://www.smed.ru/guides/358/>).

§ Лечение: при проявлении любых побочных эффектов следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

#### Меры предосторожности

В связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты <http://www.smed.ru/guides/162/> на синтез кортикостероидных гормонов, необходимо следить за функцией почек и артериальным давлением <http://www.smed.ru/guides/67153/>.

При длительном применении больших доз возможно угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, поэтому в процессе лечения ее необходимо регулярно контролировать.

У пациентов с повышенным содержанием железа в организме следует применять аскорбиновую кислоту в минимальных дозах.

Назначение аскорбиновой кислоты пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующими опухолями может усугубить течение процесса.

Аскорбиновая кислота, как восстановитель, может искажать результаты различных лабораторных тестов (содержание в крови глюкозы <http://www.smed.ru/guides/385/>,билирубина <http://www.smed.ru/guides/382/>, активности трансаминаз, ЛДГ <http://www.smed.ru/guides/338/>).

Способ применения

Препарат принимают внутрь после еды.

Для профилактики

§ Взрослым по 0,05-0,1 г (1-2 драже) в день.

§ Детям с 5 лет по 0,05 г (1 драже) в день

Для лечения

§ Взрослым по 0,05-0,1 г (1-2 драже) 3-5 раз в день.

§ Детям с 5 лет по 0,05-0,1 г (1-2 драже) 2-3 раза в день.В период беременности и грудного вскармливания

По 0,3 г (6 драже) в день в течение 10-15 дней, далее по 0,1 г (2 драже) в день.

Условия хранения

§ Хранить при температуре от 15 до 25°С в защищенном от света и влаги месте.

§ Срок хранения: 2 года.

§ Хранить в местах недоступных для детей.

§ Не использовать после истечения срока годности.