



ООО «Центр ультразвуковых технологий»

Россия, 659328, г. Бийск Алтайского края, ул. Трофимова
27,к.101/1

Тел./факс (3854)432-570,432-581

E-mail: vnh@bti.secna.ru

www.u-sonic.com, www.u-sonic.ru

Исследование возможности применения ультразвука в фармации

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных физических методов воздействия на вещества с целью интенсификации технологических процессов является метод, основанный на использовании механических колебаний ультразвукового диапазона.

Наиболее успешно УЗ колебания используются в процессах, связанных с жидкими состояниями реагентов, поскольку только в них возникает специфический процесс - УЗ кавитация, обеспечивающий максимальные энергетические воздействия на различные вещества.

Воздействие УЗ колебаний на различные технологические процессы позволяет:

не менее чем в 10-1000 раз ускорить процессы, протекающие между двумя или несколькими неоднородными средами (растворение, очистку, обезжиривание, обезгаживание, крашение, измельчение, пропитку, эмульгирование, экстрагирование, кристаллизацию, полимеризацию, предотвращение накипеобразования, гомогенизацию, эрозию, химические и электрохимические реакции и др.);

увеличить выход полезных продуктов (например, экстрактов) и придать им дополнительные свойства (например, биологическую активность и стерильность);

получить новые вещества (например, тонкодисперсные эмульсии и суспензии) и реализовать технологические процессы, не реализуемые традиционными методами.

Высокая эффективность УЗ воздействий на различные технологические процессы подтверждена многочисленными исследованиями и опытом более чем тридцатилетнего применения на ряде предприятий различных отраслей промышленности.

Несомненные достоинства УЗ колебаний должны были бы обеспечить их широчайшее использование при решении сложных проблем современных производств, предназначенных для выпуска конкурентоспособной продукции. Однако, в настоящее время УЗ техника практически не используется из-за высокой стоимости, узкой специализации и низкой эффективности разработанных ранее крупногабаритных промышленных установок, практически полного отсутствия малогабаритных высокоэффективных УЗ аппаратов для современных малых и средних производств, сельского хозяйства, бытового обслуживания, и полного отсутствия УЗ аппаратов индивидуального бытового применения.

Развитие УЗ техники и технологии сдерживается также низкой информированностью потребителей об эффективности УЗ воздействий и отсутствием методических рекомендаций, учитывающих особенности применения УЗ технологий в условиях малых производств, сельском и домашнем хозяйстве.

В настоящее время в лаборатории акустических процессов и аппаратов Бийского технологического института Алтайского государственного университета им. И.И.Ползунова под руководством к.т.н. В.Н.Хмелева выполнен цикл работ по созданию многофункциональных малогабаритных УЗ аппаратов, предназначенных для широкого применения в промышленных и бытовых приложениях /1/. Создан норморяд различающихся по мощности (25, 40, 160, 400 Вт) недорогостоящих портативных УЗ аппаратов, с помощью которых можно производить различные технологические операции без применения дополнительного специального оборудования.

В связи с теми преимуществами, которые открывает применение ультразвука, и описанным в литературе опытом его применения в фармацевтике (см. ниже), авторами настоящего отчета в инициативном порядке проведены частные эксперименты для подтверждения эффективности применения УЗ при экстрагировании растительного сырья, возможности и целесообразности более широкого его использования в дальнейшем в условиях фармацевтической фирмы "Эвалар".

Эксперименты проведены с использованием аппарата "АЛЕНА" мощностью 160 Вт, разработанного и изготовленного под руководством В.Н.Хмелева и любезно предоставленного для проведения поисковых исследований применения ультразвука в фармацевтике.

1. Ускорение экстрагирования лекарственного сырья растительного и животного происхождения

Одной из наиболее продолжительных стадий переработки растительного сырья является процесс его экстрагирования. На большинстве заводов экстрагирование осуществляется малоэффективными, трудоемкими и длительными методами перколяции (длительность от 6 до 28 ч) и мацерации (длительность несколько суток).

Практика показывает, что одним из наиболее перспективных способов интенсификации экстрагирования растительного сырья в условиях фармацевтических предприятий является применение ультразвука, с помощью которого из растений могут быть выделены физиологически активные соединения, пищевые красители, отдушки, сахара и т.д. /2-4/.

Имеется небольшой опыт применения УЗ на з-де "Здоровье трудящимся (г.Харьков), где экстрагированию подвергалась кора раувольфии и плоды амми зубной, и на Дарницком химико-фармацевтическом з-де (г.Киев) для получения пантокринина и спленина /2/.

В лабораторных условиях с помощью УЗ были получены настой травы термопсиса, жидкий экстракт спорыньи, отвар змеевика, экстракты красавки, хины, чилибухи, настой шиповника, извлечения из пилокарпуса, рвотного корня, лупина, сенны, настойки валерианы, концентраты травы пустырника и горичвета, полифракционный экстракт листьев и плодов боярышника /5/.

Установлено, что ультразвуком частотой 19-44 кГц из растений с сокращением процесса экстракции на 1-2 порядка можно извлекать флавоноиды, дубильные вещества, фенолгликозиды, связанные кумарины, антоцианы, фенолкарбоновые кислоты /2/. При этом, как правило, имеет место не только значительное ускорение процесса извлечения из растений полезных веществ, но и увеличение по сравнению с другими методами экстрагирования выхода основного продукта. Так например, выход розового и облепихового масла увеличивается на 10-15%, саланидина из ростков картофеля - на 30%, атропина на 18-25%, валериановой кислоты - на 20%, платифиллина - на 15%, фуранахромонов - на 30%, кверцетина - на 47%, эргостерина - на 45-60%, урсоловой кислоты - на 10%. При озвучивании мезги сырой капусты на одну треть увеличивается выход тартроновой кислоты, тормозящей превращение в организме углеводов в жиры; на 18% увеличивается выход инулина из корней лопуха и клубней топинамбура.

С целью обеспечения максимальной эффективности извлечения полезных веществ из растительного сырья необходимо учитывать следующие практически установленные факторы.

1. Процесс экстрагирования, как правило, включает две фазы /6/: 1) осмотическое набухание (замачивание) с растворением содержимого клетки (движение растворителя внутрь клетки); 2) экстрагирование (диализ), при котором из клетки через клеточные мембраны, поры и капилляры происходит транспорт макромолекул растворенных веществ в объем растворителя.

Процесс замачивания, на который тратится обычно от 4 до 6 ч, зависит от скорости вытеснения воздуха из клетки, удерживаемого до тех пор, пока не произойдет его растворение в экстрагенте. Кроме того, часть воздуха остается внутри клетки.

При применении ультразвука имеет место звукокапиллярный эффект, который не только ускоряет вытеснение пузырьков воздуха, но и создает условия для их растворения в жидкости. В результате имеет место резкое сокращение процесса замачивания. Например, в обычных условиях время замачивания измельченных трав горичвета, чабреца, пустырника составляет около 2 ч, а корневищ с корнями валерианы, синюхи, девясила, аира и др. - 6-8 ч. При применении же ультразвука достаточно 30 мин на замачивание и 10 мин на озвучивание, чтобы сырье полностью набухло /2/.

2. На эффективность процесса экстрагирования оказывает влияние морфо-анатомическое строение сырья и его дисперсность.

Для растений, трава которых имеет тонкую рыхлую листовую пластинку с мягкими оболочками клеток и большим количеством путепроводящих тканей, межклеточных пространств, размер частиц не играет существенной роли и может колебаться от 2 до 8 мм. К таким растениям относятся ландыш, полынь горькая, мята перечная, зверобой, красавка, наперстянка, горицвет, тысячелистник, ромашка, ноготки и др. Такое сырье быстро набухает, клетки тургоризуются в течение нескольких десятков минут.

Если же обработке подвергается сильно одревесневшее сырье, то для интенсификации процесса экстрагирования важно обеспечить высокую степень дисперсности частиц для минимизации коэффициента отражения звуковой энергии, усиления процесса растворения и вымывания содержимого из разрушенных клеток. Чем меньше частицы измельченного сухого сырья, тем больше вновь образовавшихся капиллярных каналов и ниже адсорбционная прочность сырья. Оптимальный выход действующих веществ при использовании УЗ для обработки корней или корневищ чемерицы, женьшеня, стальника, родиолы, заманихи, шароплодки, красавки, валерианы, лопуха, крестовника и др. имел место при размерах частиц 0,25-1,0 мм, для коры дуба, крушины, боярышника, кожуры граната - 0,5-1,5 мм.

Хорошо поддается экстракции измельченное сырье, раздавленное в "лепесток". Полное истощение такого сырья наступает при величине частиц 0,5 мм и воздействии УЗ в течение 15 мин (частота 19 кГц, интенсивность 2 Вт/см²), при величине частиц 1 мм - через 1 ч озвучивания. При величине частиц 2 мм через 2 ч озвучивания экстрагируется 97%, при величине частиц 8-10 мм отмечается выход 55% биологически активных веществ, что близко к данным, полученным при экстракции без применения УЗ.

Для одревесневшего сырья (корней, корневищ, коры, плодов, семян) особенно важна стадия замачивания. Как правило, из полностью замоченного сырья экстракция идет быстрее, в то время как при использовании суховоздушного сырья порой такой эффект не наблюдается или проявляется незначительно, поскольку звук как бы "глушится" в буферной зоне, содержащей много газовых включений. Тем не менее, УЗ ускоряет экстракцию действующих веществ и из суховоздушного сырья.

3. С увеличением температуры экстрагента начинается интенсивное образование газовых пузырьков на границах раздела и интенсивность передачи УЗ энергии падает. Поэтому рекомендуемый диапазон температур, обеспечивающий максимальный выход действующих веществ, должен находиться в диапазоне 30-60 °С. При этом необходимо учитывать повышение температуры экстрагента за счет поглощения ультразвука и следить за тем, чтобы она не превышала допустимых значений.

4. При выборе экстрагента нет особых ограничений на использование различных растворителей, если они не взрывоопасны и не разлагаются. Различные спирты ингибируют окислительные процессы, возникающие в УЗ поле. В связи с этим при экстрагировании предпочтение следует отдавать спирто-водным смесям. Для демонстрации различий в эффективности УЗ экстрагирования в воде и спирто-водной (70%) смеси ниже приводится таблица результатов выделения сердечных гликозидов из травы наперстянки /2/.

Таблица 1

Время обработки, мин	Содержание сердечных гликозидов, мг/100мл	
	Вода	Спирто-водная смесь
5	14,3	14,3
10	13,5	18,0
20	13,1	18,3
30	12,9	18,7

5. При применении УЗ практикуется добавление к экстракту глицерина, ПАВ, которые задерживают образование кавитации - инициатора деструктивных изменений. В отдельных случаях в качестве ингибиторов рекомендуется использовать слабые органические кислоты: винную, лимонную, аскорбиновую, которые кстати лиофилизируют отдельные соединения, например, алкалоиды.

Добавление к экстрагенту небольших количеств ПАВ (0,1-0,3%) обеспечивает увеличение выхода полезных веществ.

6. Выход готовой продукции при УЗ экстрагировании в значительной степени зависит от параметров озвучивания: соотношения сырья и экстрагента и значения интенсивности УЗ.

Доступ к каждой частице для ультразвука может быть достигнут или интенсивным перемешиванием, или уменьшением удельной нагрузки, т.е. соотношения сырье/экстрагент. Второй путь в производственных условиях более осуществим с учетом того, что быстрое перемешивание плотной массы сырья в большом объеме является технически трудной задачей. Как показывает практика, рациональная удельная нагрузка для различных материалов лежит в пределах от 0,07 до 0,25 и уточняется обычно экспериментально в конкретных случаях экстрагирования того или иного растения.

Что касается выбора интенсивности УЗ, то обычно ориентируются на такое ее значение, которое не вызывает появления кавитации. Если этот фактор не оказывает влияния на стабильность экстрактивных веществ, то с увеличением интенсивности УЗ выход действующих веществ увеличивается. Опытным путем найдено, что для различного сырья наиболее приемлема интенсивность УЗ в пределах 1,5-2,3 Вт/см².

С увеличением экспозиции озвучивания выход суммы действующих веществ пропорционально увеличивается. Однако, исходя из соображения защиты действующих веществ от разрушения ультразвуком, рациональным является минимальное время озвучивания. Тем не менее ясно, что выбор временного фактора зависит от степени перемешивания, т.е. подвода частиц к излучающей поверхности, размеров экстрактора, в котором осуществляется озвучивание сырья, количества и местоположения излучателей и т.д.

7. Влияние частоты УЗ на процесс экстракции четко не выявлено. При экстрагировании использовались частоты в диапазоне от 19 кГц до 1 МГц. Однако в последнее время отдается предпочтение низкочастотной аппаратуре благодаря ее более высокой экономичности за счет меньшего поглощения энергии пульсирующими пузырьками в режиме кавитации и меньшей направленности излучения, что позволяет озвучивать большую площадь, уменьшив тем самым "мертвые зоны".

Практический опыт использования УЗ для извлечения биологически активных веществ из растений подтверждает его экономическую выгоду по сравнению с другими способами в отношении сокращения времени процесса на 1-2 порядка и увеличения выхода основного продукта. При этом полученные препараты удовлетворяют всем требованиям Госфармакопеи /2/.

В заключение раздела следует указать, что помимо растений, экстракции ультразвуком может подвергаться и сырье животного происхождения. Преимуществом такого процесса является то, что его можно вести при пониженных температурных режимах, что весьма важно для термолабильных веществ. При этом следует учитывать, что изолированные ферменты весьма неустойчивы к действию УЗ /7,8/.

Чтобы предотвратить деструкцию биологически активных веществ по действием УЗ, необходимо в озвучиваемую среду вводить вещества, ингибирующие окислительные процессы. К ингибиторам относятся сульфиты, гидрохинон, глицерин, фенольные соединения, аскорбиновая кислота, ронгалит, тиосоединения и др. Стабилизируют процессы деструкции инертные газы, азот, водород и др., которые осуществляют "газовую защиту". Если в озвучиваемой среде присутствует кислород, то процесс окисления ускоряется в десятки раз.

Экстракция ультразвуком может использоваться для получения пантокрина, гормонов, витаминов.

2. Диспергирование с помощью ультразвука и приготовление суспензий

Диспергирующее действие ультразвука может быть использовано для измельчения мясистых органов и тканей растительного и животного происхождения, например, листьев алоэ, для очистки плодов, фруктов, ягод, растительной мезги, для измельчения мелких растительных клеток (хлореллы, спор, пыльцы), а также для экстракции некоторых гормональных препаратов из животного сырья, когда требуется тонкая гомогенизация /9/.

Принцип диспергирования растительного сырья с помощью УЗ основан на том, что под его действием проницаемость клеток увеличивается за счет изменения геометрического размера различных просветов (устий, пор, канальцев и др.), ослабления связи в межклеточных соединительных тканях, частичного разрыва клеток в период кавитации. Все это облегчает и ускоряет процесс извлечения биологически активных веществ.

Исследования показали, что озвучивание свежих листьев алоэ, подорожника, каланхоэ, капусты перед прессованием увеличивает выход сока их сырья в среднем на 10 %. Соки, получаемые с помощью УЗ, более прозрачны, чем получаемые обычным методом. Оптимальное время обработки составляет 20-30 мин. Вкус и основные показатели при УЗ обработке не изменяются.

При получении с помощью УЗ извлечений из свежих малосочных растений, залитых спиртовыми растворами, отмечаются те же закономерности. Наибольший выход основных действующих веществ наблюдается через 15-20 мин после начала озвучивания. В отдельных случаях при извлечении с помощью УЗ из свежих растений (родиолы розовой, травы донника белого и др.) отмечалось увеличение выхода суммы извлекаемых веществ на 5-7% по сравнению с классическим методом настаивания.

Сокоотдача винограда увеличивается с увеличением времени УЗ воздействия. Так при 30 минутной обработке выход сока увеличивается с 66 до 71% после первого прессования и с 74 до 79% - после второго прессования. Время обработки мезги дробленых ягод в течение 20-30 мин является оптимальным, так как дальнейшее увеличение времени обработки становится малоэффективным.

Получение материалов сверхтонкой дисперсности (состоящих из частичек размером в несколько микрометров и меньше) имеет важное значение, так как от степени измельчения зависят многие характеристики материалов.

Существует множество способов измельчения твердых веществ (измельчение сухих порошков, измельчение в жидкой среде с помощью шаровых, струйных и вибрационных мельниц). Однако все они измельчают твердые вещества до размеров не менее 100 мкм, и только УЗ диспергирование обеспечивает получение материалов сверхтонкой дисперсности (1 мкм и менее).

Проведенные исследования /10/ позволили установить, что УЗ диспергирование (измельчение) происходит за счет кавитации и взаимного трения быстродвижущихся и соударяющихся частиц в две фазы. В первой фазе (протекающей в течении нескольких десятков секунд) измельчение происходит благодаря наличию в исходных частицах большого количества микротрещин и поэтому трение частиц о жидкость и их взаимные соударения играют определяющую роль. Во второй фазе измельчение происходит за счет кавитационных ударных волн, формирующих в частицах новые микротрещины.

Скорость УЗ диспергирования зависит от твердости материала, от хрупкости и спаянности для материалов и от правильности формы разрушаемых кристаллов.

Оптимальной для УЗ диспергирования является температура 40-60 50 0С. При превышении указанной температуры скорость измельчения падает.

Для каждого вещества существует оптимальное время УЗ диспергирования, обеспечивающее получение частиц минимального размера. Длительная обработка может приводить к слипанию частиц и образованию грубодисперсных суспензий.

Диспергирование используется для приготовления суспензий, представляющих собой сверхтонкие дисперсии твердых веществ, распределенные в дисперсной среде - жидкости (вода, спирт, масла и другие жидкости).

В медицине сверхтонкое диспергирование позволяет получать лекарственные препараты, обладающие повышенной физиологической доступностью (усвояемостью) и высокой терапевтической эффективностью. Кроме того, лекарственная форма со сверхтонко диспергированным лекарственным веществом более стабильна при длительном хранении и точнее дозируется. Ради этого приготавливают суспензии - жидкие лекарственные формы, в которых тонкие дисперсии твердых частиц лекарственного препарата размером около 1 мкм равномерно распределены в жидкостях.

Биологические исследования /11/ показывают, что величина дисперсности частиц труднорастворимых лекарств определяет не только скорость и полноту их всасывания в организм, но и время пребывания (действия) в организме. Введенная в организм суспензия (например, норсульфазола), приготовленная с помощью УЗ (размер частиц 3 - 10 мкм), быстрее всасывается в кровь, чем контрольная (размер частиц 45 - 120 мкм). В первом случае максимальная концентрация норсульфазола в крови отмечалась через 1 - 2 часа, во втором - через 4 - 4,5 часа.

Однако, многие вещества обладают гидрофобными свойствами. В такие суспензии необходимо вводить стабилизаторы, например поливиниловый спирт (2%) или желатин (1%). В присутствии стабилизатора можно получать устойчивые водные суспензии для внутреннего потребления, содержащие различные лекарственные вещества: стрептоцид, норсульфазол, синтомицин, а также водно-глицериновые суспензионные линименты, содержащие серу, окись цинка, нитрат висмута основной, тальк, антибиотики и др.

Все полученные с помощью ультразвука лекарственные суспензии являются практически стерильными. Однако, если приготовленная суспензия предназначена для многократного применения, в нее рекомендуется вводить консерванты. Наиболее универсальным консервантом является аскорбиновая кислота.

Применение УЗ диспергирования лекарственных препаратов с помощью аппарата "АЛЕНА" является очень эффективным и перспективным методом приготовления лекарственных суспензий. С помощью аппарата несложно приготовить устойчивые суспензии гидрофильных (смачиваемых жидкостями) веществ, которые равномерно распределяются в растворителях, долгое время находятся во взвешенном состоянии и после продолжительного хранения при взбалтывании образуют равномерную взвесь /1/.

При приготовлении лекарственных суспензий с помощью "АЛЕНЫ" необходимо соблюдать следующие правила.

1. Для ускорения процесса диспергирования твердого вещества в жидкости необходимо предварительное механическое измельчение лекарственного препарата (например, растиранием между двумя металлическими деталями).

2. Для приема лекарственного препарата в виде водной суспензии необходимо диспергировать необходимое лекарственное вещество (например, таблетированное) в удобном для приема количестве воды (100 - 200 мл).

3. Время обработки предварительно измельченного препарата в аппарате составляет 2 - 5 минут. Оптимальная температура суспензии 40-60 50 0С.

4. Суспензию для многократного использования необходимо готовить в стакане аппарата. После приготовления суспензию переливают в стеклянную посуду и хранят при низкой температуре.

5. Приготовление лекарственных суспензий для однократного применения рекомендуется осуществлять в чистой стеклянной посуде (стакане, чашке и т.п.) и употреблять сразу по готовности.

6. При приготовлении небольших количеств мазей (например, стрептоцидовой, тетрациклиновой и др.) в водно-глицериновой смеси или чистом глицерине рекомендуется использовать неглубокую стеклянную посуду (50 - 100 мл). Залив в нее глицерин и поместив в него предварительно измельченный лекарственный препарат, необходимо погрузить в суспензию рабочий инструмент УЗ колебательной системы и произвести диспергирование в течении 1 - 3 минут. При обработке не допускать повышения температуры суспензии выше 80-100 50 0С.

Следует отметить еще одно применение суспензий в лечебной практике. Для сложных радиографических исследований необходимо очень тонкое измельчение рентгеноконтрастных веществ (сульфата бария, сурика, углекислого свинца, сульфата цинка и др.). Полученные с помощью ультразвука суспензии имеют размер частиц до 0,1-0,3 мкм, что позволяет им проникать в любые органы человеческого тела, вплоть до капилляров (сосудистая сеть имеет просвет сосудов до 7 - 10 мкм).

3. Приготовление эмульсий

Некоторые жидкости трудно или совсем невозможно смешать. К ним относятся вода и жиры, вода и эфирные масла и др. Смеси таких веществ называются эмульсиями и потребность в них бывает очень велика. Барьер несмешиваемости удается преодолеть благодаря кавитационным процессам в ультразвуковом поле и получить эмульсии с размерами частиц менее 1-5 мкм. Эмульсии со столь малым размером частиц являются устойчивыми и не расслаиваются в течение нескольких часов, суток и даже месяцев.

В фармакологии эмульсии имеют ряд преимуществ перед другими лекарственными формами одного и того же вещества: они быстро всасываются в организм при любом способе введения, смягчают раздражающее действие лекарственных веществ на слизистые оболочки, в форме эмульсий ускоряется процесс гидролиза жиров ферментами желудочно-кишечного тракта /8/.

В парфюмерном производстве очень эффективным является использование ароматических эмульсий эфирных масел.

Получение лечебных эмульсий, заключающееся в равномерном распределении лекарственного жидкого препарата в воде, является в обычных условиях сложной задачей. Однако, лечебные свойства эмульсий, отмеченные ранее, вынуждают идти на создание специальных установок для получения эмульсий.

Используемые в настоящее время механические миксеры позволяют получать необходимые эмульсии, однако эти эмульсии являются неустойчивыми, и не обладают рядом ценных лечебных свойств.

Устойчивость эмульсий, полученных с применением ультразвука, много выше, чем полученных обычным способом.

Еще одним важным достоинством является сверхтонкое дробление лекарственного препарата (до 0,1-0,05 мкм), изменяющее его свойства настолько, что становится возможным неспецифический путь введения в организм. Например, камфорная эмульсия оказывается пригодной для внутривенного введения, а кукурузное масло - для парентерального питания.

При приготовлении лекарственных эмульсий с помощью УЗ необходимо учитывать, что для каждого вещества существует предельная концентрация получаемой эмульсии. Максимальная концентрация эмульсий, получаемых с помощью ультразвука без применения стабилизирующих веществ, обычно не превышает 15% (максимальная концентрация эмульсий, получаемых механическим взбиванием, меньше 15%). Применение стабилизаторов (эмульгаторов) позволяет получать эмульсии с концентрацией более 50%.

Эта зависимость характерна в основном для эмульсий типа вода/масло, которые менее устойчивы. Полученные с помощью ультразвука эмульсии масла в воде сохраняют свою стабильность и без эмульгаторов в течении нескольких месяцев.

При получении эмульсий эфирных масел: розового, укропного, мятного, пихтового, бархатцев и т.п., эмульгаторы не используются, так как в составе масляной фазы имеется достаточное количество эмульгирующих природных компонентов - спиртов.

С помощью УЗ аппарата "АЛЕНА" /1/ можно готовить эмульсии эфирных масел - концентраты, используемые для получения ароматических вод, принятия лечебных ванн, так как эмульсии легко разбавляются водой.

При получении лечебных масел: касторового, рыбьего жира, персикового, абрикосового, вазелинового, шиповникового и т.п., применение стабилизирующего вещества (например, поливинилового спирта в количествах, менее 1%) позволяет получать более мелкодисперсные и более устойчивые эмульсии, чем без стабилизаторов.

При использовании касторового масла за 1 минуту обработки удается получить устойчивые эмульсии с концентрацией до 10% без применения стабилизаторов. Эмульсия с концентрацией более 10% получается грубодисперсной и расслаивается в течении нескольких часов. Эмульсия касторового масла приготавливается с целью корригирования вкусовых качеств масла для внутреннего применения в педиатрической практике. Полученная в результате обработки эмульсия приятна на вкус, по виду напоминает молоко и устойчива в течение нескольких часов.

Аналогичные результаты получаются при приготовлении эмульсии рыбьего жира. Эмульсия полностью утрачивает неприятный вкус и запах жира.

Приготовление эмульсий облепихового и шиповникового масел для внутреннего и наружного потребления в объемах 200-300 мл осуществляется путем обработки "АЛЕНОЙ" в течении 1-2 мин.

С помощью ультразвука удается получить важные в биологическом отношении высокодисперсные аэрозоли камфоры и йода в воде. Максимальная концентрация камфоры за 30 мин обработки составляет 0,6 г на 100 мл воды, что в шесть раз превосходит растворимость этого вещества в воде при комнатной температуре. За 20 минут обработки получается примерно такая же по концентрации эмульсия (гидрозоль) йода.

С помощью аппарата "АЛЕНА" можно приготавливать также:

- жидкость Шинкаренко (4,5 части рыбьего жира, 4,5 части воды, 1 часть поливинилового спирта) для наружного применения, хорошо распределяющуюся по поверхности мокнувших ожоговых ран;

- водно-вазелиновую эмульсию, стабилизированную поливиниловым спиртом (4,0:4,0:2,0), используемую как наружное защитное средство;

- для внутреннего и наружного потребления можно получать эмульсии мугроля, альбихтола, сульфидно-стрептоцидовую, стрептоцидовую, синтомициновую, нафталанской нефти, лечебных грязей и др.

При приготовлении эмульсий лечебных масел необходимо учитывать следующее.

1. Устойчивость эмульсий неодинакова и убывает в следующей последовательности: эфирные масла - рыбий жир - персиковое масло - касторовое масло - вазелиновое масло.

2. Эмульсии эфирных и лечебных масел наиболее устойчивы при их получении при 40-45 50 0С.

3. С помощью ультразвука трудно получить эмульсии высокой концентрации из очень вязких жидкостей: ланолина, глицерина и т.п.

4. При приготовлении эмульсий рабочий инструмент колебательной системы рекомендуется располагать по возможности ближе к границе раздела масло - вода.

5. Во избежании загрязнений стакана аппарата трудноудаляемыми маслами рекомендуется приготавливать эмульсии в стеклянной посуде (например, стандартных стеклянных банках, стаканах и т.п.).

4. Ускорение процессов растворения

Растворение - физико-химический процесс, протекающий между твердой и жидкими фазами и характеризующийся переходами твердого вещества в раствор.

На практике это один из самых простых и доступных способов обработки различных компонентов и получения новых веществ. Путем растворения могут быть получены различные водные, спиртовые, масляные растворы кристаллических веществ, растворы сухих и густых экстрактов, сиропов, пигментов и т.п., растворы ароматических, дезинфицирующих и других веществ. Процесс растворения завершается исчезновением твердой фазы.

При проведении операции растворения необходимо помнить, что мерой перехода твердого вещества в жидкость является растворимость. Она зависит от свойств растворителя, природы растворяемых веществ, температуры процесса и для твердых тел существует предельное количество твердого вещества, растворимое в определенном объеме растворителя - концентрация насыщения.

В настоящее время накоплен богатый опыт по ускорению растворения различных веществ с помощью ультразвука /2,8/.

Эксперименты, проведенные с УЗ аппаратом "АЛЕНА", показали, что его применение позволяет не менее чем в 100 раз ускорить стадию растворения так называемых растворимых веществ, в 10-30 раз трудно и медленно растворимых, в 3-5 раз - малорастворимых. При этом предел растворимости трудно и практически нерастворимых веществ увеличивается в 5-30 раз. Оптимальной для растворения является температура 25-35 °С. Оптимальный объем растворителя при использовании стакана, входящего в комплект аппарата, 200-250 мл.

Следует помнить, что в процессе работы аппарата происходит поглощение УЗ колебаний в обрабатываемой среде и ее температура повышается на 4-5 °С за каждую минуту работы. Это необходимо учитывать при растворении лекарственных препаратов, способных изменять свои свойства при повышенных температурах (более 60-70 °С).

Поскольку наиболее эффективно применение аппарата для растворения лекарственных и пищевых препаратов, необходимо учитывать возможность изменения свойств веществ под действием УЗ. Устойчивость веществ под действием УЗ исследовалась многими авторами, показавшими следующее /2,7,8,12/.

1. Многие антибиотики под влиянием ультразвука увеличивают свою антибактериальную активность (бензилпенициллин, стрептомицин, тетрацилин, мономицин и др.).

2. Витамины группы В (тиамин, пиридоксин, пантотеновая и ниотиновая кислоты, биотин и др.) полностью сохраняются. Витамины А2, Д2, В12 полностью устойчивы. Аскорбиновая кислота в виде водных растворов окисляется, но в значительно меньшей степени, чем при термической обработке продуктов.

3. Молекулы углеводов могут частично разлагаться до более простых веществ.

4. Белки в ультразвуковом поле, создаваемом аппаратом, деполимеризуются.

Проведенные исследования позволили установить, что полученные с помощью ультразвука растворы лекарственных препаратов отвечают всем требованиям отечественной Фармакопеи, а пищевые продукты сохраняют свои свойства.

5. Стерилизация ультразвуком

Еще в 1928 г. было доказано, что обработанные ультразвуком растворы, эмульсии, суспензии и отвары в течение некоторого времени после обработки остаются стерильными. В последующие годы, стерилизующее действие УЗ стало предметом всесторонних исследований. Были получены многочисленные экспериментальные данные, показавшие следующее.

Гибель клетки штамма при интенсивности 0,8 Вт/см² 52 °С составила 40%, при 1,2 Вт/см² 52 °С - 54,8%. Гибель клеток подчиняется логарифмической зависимости от времени, что сильно затрудняет практическое применение УЗ стерилизации, так как для полного уничтожения, например, бактерий теоретически требуется бесконечно долгое время /13,14/.

Массовый распад микробных клеток при озвучивании отмечается в момент наступления кавитации. Продолжительность распада клетки в этот период составляет 12,5 · 10⁻⁵ - 2 · 10⁻⁵ с. При выборе параметров озвучивания предпочтение следует отдавать скорее увеличению интенсивности, чем увеличению времени озвучивания. Тем не менее, варьируя этими параметрами, можно добиться высокой степени стерилизации сред, содержащих грамположительные и грамотрицательные, патогенные и непатогенные, аэробные и анаэробные бактерии. Эффект УЗ стерилизации в период кавитации существенно зависит от расстояния между кавитационной полостью и микроорганизмами, он уменьшается обратно пропорционально квадрату расстояния.

Механизм стерилизующего действия УЗ весьма сложен и не раскрыт полностью. Очевидно, кавитация является ведущим фактором, возникающим в первую очередь там, где прочность жидкости наименьшая, т.е. на границе раздела сред клетка-жидкость.

Однако бактерицидное действие УЗ не обязательно должно сопровождаться явлением кавитации - образованием неустойчивых газовых оболочек (каверн). Нарушение клеточной структуры наблюдается уже во время пульсации стабильных полостей: пузырьков газа,

воздуха, как правило, всегда находящихся в растворах. Именно внутриклеточные разрушения, связанные с большими сдвиговыми напряжениями, возникающими вблизи пузырьков, и приводят к эффекту стерилизации, хотя клетка может оставаться неразрушенной.

В дистиллированной воде процесс стерилизации наступает быстрее, чем в растворах солей, белков, высокомолекулярных соединений. Если гонококки в воде для инъекций погибают через 5 мин, то в физиологическом растворе - через 6 мин, а в сыворотке крови - через 10 мин, в бульоне с пептоном - через 50 мин. Белки снижают бактерицидное действие УЗ сильнее, чем липоиды и углеводы. Наличие в растворе газовых включений до определенной концентрации повышает стерилизующий эффект воздействия УЗ. При большой насыщенности газом стерилизующий эффект пропадает.

Существенное значение имеет индивидуальная устойчивость отдельных видов микроорганизмов, их форма, размеры. Одноклеточные, простейшие, дрожжи разрушаются быстрее, чем вирусы, а также микроорганизмы, имеющие линейную величину. При обработке настоев и отваров ультразвуком в первую очередь погибали плесени, затем дрожжи, слизеобразующие и в последнюю очередь спороносные бактерии.

Более устойчивы для различных частот и интенсивностей микроорганизмы шаровидной формы: стрептококки, стафилококки, менее - бактерии палочковидной формы; не выдерживают УЗ нитевидные микроорганизмы. Но и среди микроорганизмов одной и той же формы имеются различия в устойчивости к УЗ. Так бактериофаги нитевидной формы более устойчивы, чем имеющие форму шара с отростком.

Разрушаются ультразвуком кишечная, брюшнотифозная, дифтерийная, сенная палочки, бациллы дизентерии, столбняка, сальмонеллы, кокки, гонококки, трипаносомы, трихомонады, возбудитель паратифа, тифа и др. Большие интенсивности УЗ оказывают разрушающее действие на вирусы табачной мозаики, полиомиелита, энцефалита, сыпнотифозные, гриппа. Бактериофаги больших размеров также чувствительны к действию УЗ. Из патогенных микроорганизмов наибольшую устойчивость к воздействию УЗ проявляют различные штаммы туберкулезных палочек.

Считается общепринятым, что стерилизующее действие УЗ проявляется при интенсивности 0,5 Вт/см² и частоте колебаний 20 кГц и выше /2/, что в несколько раз меньше интенсивности УЗ колебаний вблизи рабочего инструмента колебательной системы аппарата "АЛЕНА" /1/. Увеличение частоты колебаний ускоряет эффект стерилизации, так как при этом уменьшается длина волны, а следовательно, увеличивается ускорение частиц.

Как видно, действие УЗ на микроорганизмы избирательно, что осложняет в технологическом отношении процесс стерилизации различных лекарственных форм. В связи с тем, что микрофлора в них может быть весьма разнообразной, действие УЗ оказывается не всегда эффективным. В ряде случаев 100% стерилизации с помощью УЗ добиться не удается, а даже столь высокая вероятность стерилизации как 99,99% совершенно недостаточна. В связи с этим УЗ иногда используют в сочетании с другими известными факторами воздействия на жизнедеятельность микроорганизмов, в частности, с газами, растворенными или барботируемыми в раствор лекарственных веществ (озон, сернистый и углекислый газ, окись углерода, сероводород и др).

Настои и отвары, приготовленные с помощью УЗ, сохраняются 7-10 дней. В связи с удлинением срока годности можно с помощью УЗ готовить впрок настои и отвары из следующего сырья /2/: алтейного корня, корневищ с корнями валерианы, травы термопсиса, пустырника, горицвета, ландыша, коры дуба. Вязкие слизи, сиропы, густые экстракты, порошки, таблетки, дрожжи, спансулы плохо стерилизуются ультразвуком.

Тем не менее в ряде случаев УЗ стерилизацию следует считать эффективной, поскольку, например в воде, достаточно озвучивания в течение 5 мин, чтобы была уничтожена почти вся микрофлора /2/. При этом стерилизацию можно проводить с меньшими экономическими затратами, экономией антисептиков, сохраняя биологически активные вещества, ферменты, витамины, так как УЗ стерилизация проводится при низкой температуре.

ПОСТАНОВКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для подтверждения возможности и целесообразности применения ультразвука в условиях ЗАО "Эвалар" был поставлен лабораторный опыт по экстракции валерианы общепринятым способом мацерации и способом, предусматривающим обработку смеси сырье-экстрагент с помощью УЗ колебаний.

Используемое сырье представляло собой дробленные сухие корни и корневища валерианы с размерами частиц 7 ` 0 5 - 10 мм стандартной поставки. Дополнительное измельчение до размеров частиц, указанных в обзорной части (0,25 - 1,0 мм) не производилось.

Образцы настойки валерианы готовились из расчета (1:5) на 40%-ном спирте (20 г корня на 100 мл спирта). Экстракт готовился из расчета (1:2) на 70%-ном спирте (50 г корня на 100 мл спирта). Поскольку при таком соотношении смесь (1:2) оказалась слишком густой (не был учтен коэффициент поглощения экстрагента сухим сырьем), к каждому образцу было добавлено еще по 100 мл спирта соответствующей крепости.

Контрольными образцами (N1 и N2) являлись настойка и экстракт, полученные методом мацерации в течение 7 суток. Образцы, обрабатываемые ультразвуком, предварительно замачивались в течение 30 мин, а затем подвергались озвучиванию с помощью аппарата "Алена" в режиме: 5 мин воздействия - 40-50 мин перерыв - повторное озвучивание. Выбор такого режима с перерывами обусловлен значительным выделением тепла в процессе УЗ воздействия, что объясняется малой величиной озвучиваемого объема и отсутствием перемешивания смеси. Кроме того, отсутствие перемешивания приводит к появлению застойных зон в емкости с обрабатываемой смесью и появлению в ней существенных температурных градиентов. После озвучивания немедленно производилось отделение жидкой фракции.

Полученные образцы настоек и экстрактов подвергались контролю на содержание сухого остатка и валериановой кислоты в соответствии с требованиями Госфармакопеи.

Результаты контроля приведены в таблице 2.

Таблица 2

N обр.	Соотнош. сырье: экстраг.	Спирт, %	Время обработки	Сухой остаток, %	Валерианов. кислота, %
Треб. ГФХ				3,0	0,2
1	1:5	40	7 сут	3,4	0,3
2	1:2	70	7 сут	7,1	0,4
3	1:5	40	10 мин	2,9	0,2
4	1:5	40	20 мин	3,4	0,3
5	1:2	70	10 мин	6,9	0,4
6	1:2	70	20 мин	8,2	0,5

Анализ полученных результатов показывает следующее.

1. Как видно из опыта, для настойки (1:5) и экстракта (1:2) время УЗ обработки в пределах 10-20 мин достаточно для получения таких же (или превышающих норму ГФХ) показателей по сухому остатку и содержанию валериановой кислоты, как и при мацерации в течение 7 суток, т.е. используя УЗ, можно ускорить процесс экстрагирования примерно в 500-900 раз.

2. Опыт показывает, что степень измельчения сырья, получаемого от поставщика, достаточна для проведения УЗ обработки без дополнительного уменьшения размеров частиц.

3. Для обеспечения равномерной обработки всего объема смеси сырье-экстрагент и предотвращения ее локального перегрева ультразвуком требуется механическое ее перемешивание в процессе озвучивания.

4. Наиболее целесообразным с точки зрения технической реализации вариантом применения ультразвука является создание поточной линии экстрагирования лекарственного сырья, содержащей ряд резервуаров небольшой емкости (3-10 л) для смеси, в которые на время 10-20 мин вводятся лопастная малооборотная мешалка и УЗ излучающая головка. После окончания озвучивания указанные узлы вводятся в следующий резервуар, а обработанная смесь подвергается отделению экстрагента, его фильтрации и т.д.

Достоинствами такой технологической схемы экстрагирования являются высокая производительность, возможность прекращения и корректировки цикла обработки в любой момент производственного процесса, возможность оперативного изготовления препарата небольшими партиями, возможность одновременного экстрагирования сразу нескольких видов растительного и/или животного сырья.

ВЫВОДЫ

На основании предварительного анализа и экспериментальной проверки возможностей использования УЗ колебаний на примере экстрагирования растительного сырья показано, что ультразвук является перспективным технологическим фактором, позволяющим при необходимости резко интенсифицировать производственные процессы, применяемые в фармацевтике.

Существующие разработки в области ультразвуковой техники (Бийский технологический институт) обеспечивают возможность и целесообразность их применения в условиях небольших объемов производства лекарственных препаратов.

При необходимости организации высокопроизводительного поточного производства лекарственных препаратов (настоек, экстрактов) возможна разработка соответствующих поточных линий. При этом основной объем подобных работ, по-видимому, будет определяться не столько сложностью разработки УЗ аппаратуры, сколько изготовлением соответствующих механических приспособлений, узлов и прочего оборудования, учитывающих конкретные особенности производства лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмелев В.Н., Попова О.В. Многофункциональные ультразвуковые аппараты и их применение в условиях малых производств, сельском и домашнем хозяйстве. Барнаул, Изд-во АлтГТУ, 1997, 160с.
2. Молчанов Г.И. Ультразвук в фармации. М., Медицина, 1980, 176с.
3. Лысянский В.М. Процесс экстракции сахара из свеклы. М., Пищевая промышленность, 1973, 223с.
4. Муравьева Д.А. и др. Исследование новых препаратов почечного чая. В кн. Конференция по новым лекарственным препаратам, Томск, 1975, с.128-129.
5. Брук М.М. и др. Получение лекарственных препаратов из растительного и животного сырья под действием ультразвука. В кн. Ультразвук в физиологии и медицине. Т.1, Ростов-на-Дону, 1972, с.115-116.
6. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М., Медицина, 1976, 204с.
7. Заяс Ю.Ф. Ультразвук и его применение в технологических процессах мясной промышленности. М., Пищевая промышленность, 1970, 292с.
8. Эльпинер Е.И. Биофизика ультразвука. М., Наука, 1973, 384с.
9. Рогов И.А., Горбатов А.В. Физические методы обработки пищевых продуктов. М., Пищевая промышленность, 1974, 584с.
10. Левковский Ю.Л., Чалов А.В. Влияние турбулентности потока на возникновение и развитие кавитации. Акустический журнал, 1978, т.24, вып.2, с.221-227.
11. Тепцова А.И., Ажгихин И.С. Терапевтическая эффективность лекарств. М., Медицина, 1974.
12. Назаров Б.В., Молохова Л.Г., Фигуркин Б.А. Устойчивость алкалоидов дымянки аптечной к воздействию ультразвуковых колебаний. В кн. Технология лекарств и фитохимических препаратов. Т1, Пермь, 1973, с.45-46.
13. Вернигора П.Ф. и др. Методы ультразвуковой дезинтеграции в микробиологических исследованиях. Акустический журнал, 1975, Т.21, N2, с.316-317.
14. Сарвазян А.П. О механизме биологического действия ультразвука. В кн. Ультразвук в физиологии и медицине. Ч1. Ульяновск, 1975, с.27-32.