

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО СИРОПОВ

Сиро́пы (Sirupi) — это жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, а также их смеси с лекарственными веществами. Они представляют собой густые прозрачные жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах.

Сиро́пы получают при смешивании сахарного сиропа с лекарственными экстрактами, настойками или фруктовыми пищевыми экстрактами. Обычно сиропы содержат сахарозу в концентрации не менее 45%. Однако сладкий вкус можно получить и с помощью полиолов (сорбит, ксилит) и других подсластителей (сахарин, фруктоза, аспартам и др.). Актуальность применения подсластителей в лекарственных препаратах обусловлена отсутствием в их составе глюкозы, для усвоения которой требуется инсулин. Поэтому подсластители могут использоваться в производстве лекарств для больных сахарным диабетом, метаболическим синдромом, для людей со сниженной толерантностью к глюкозе и с избыточной массой тела.

Сиро́пы применяются самостоятельно, например, как слабительное или отхаркивающее лечебное средство, а также в качестве добавки в микстуры, настои, отвары с целью скрадывания неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ. В связи с этим сиропы являются незаменимыми составными компонентами лекарств для детей. Для корректирования неприятного вкуса некоторых лекарственных веществ применяется сахарный, инвертный, сахаропаточный, сахароинвертный и сахароинвертнопаточный сиропы. Инвертный сироп получают из сахарного сиропа путем инвертирования (гидролиза) сахарозы при нагревании сахарного сиропа в присутствии кислоты, которая является катализатором. При необходимости кислоту нейтрализуют. Инвертный сироп — это смесь равного количества глюкозы и фруктозы; сахаропаточный сироп — это смесь сахарозы и патоки и т.д.

К сиропам предъявляются следующие требования: они должны обладать определенной стойкостью (не подвергаться брожению, порче или засахариванию), должны быть прозрачными и иметь надлежащий запах, вкус и цвет.

Обычно водные сиропы содержат от 60 до 65% сахара. Такая концентрация сахара является наилучшей, потому что в менее концентрированных растворах очень быстро развиваются микроорганизмы и плесени, вызывающие порчу сиропов (скисание, помутнение, разложение сахара и т.п.). При указанной концентрации сахара в сиропе (60–65%) осмотическое давление будет значительно выше, чем внутри микроба, вследствие чего влага из микробных клеток переходит в окружающий раствор. При этом микроорганизмы обезвоживаются, в результате чего погибают.

В сиропках, содержащих более 65% сахара, при улетучивании части воды или понижении температуры выделяются кристаллы сахара, и может случиться, что весь сироп превратится в кашицеобразную или даже твердую массу, т.е. он «засахаривается». Почему это происходит становится понятным, если учесть, что растворимость сахара в воде при 0 °C составляет 65%, при 20 °C — 67%, при 50 °C — 82,7%, а в кипящей воде сахар растворяется во всех пропорциях.

Если к сиропу, содержащему менее 60% сахара, добавить достаточное количество этилового спирта или другого консервирующего вещества, то брожения и порчи не произойдет. В безводном спирте сахар нерастворим, но при наливании воды в спирте растворимость сахара увеличивается. Например, при комнатной температуре в 70% спирте растворимость сахара составляет около 16%, в 40% - до 37% и т.д.

Основным материалом для приготовления сиропов служит сахар, который должен быть высшего качества и не содержать посторонних веществ, особенно органического пигмента ультрамарина, используемого для подкраски. Наличие ультрамарина в сахаре является причиной порчи

сиропов — при хранении они начинают издавать запах сероводорода, который особенно быстро появляется в условиях высокой температуры. Обычно применяют наиболее чистый сорт сахара — рафинад. Сахарный песок необходимо брать совершенно белый, отвечающий требованиям Фармакопеи, так как присутствие примесей в сахаре может вызывать помутнение раствора.

В зависимости от состава сиропы подразделяют на вкусовые и лекарственные. Вкусовые сиропы используются исключительно как средства, исправляющие вкусовые качества основных действующих веществ лекарственных препаратов. К ним относятся сахарный сироп, а также все фруктово-ягодные сиропы. Сахарный сироп иногда используется в таблеточном производстве в качестве склеивающего вещества для изготовления гранулятов. Фруктово-ягодные сиропы используются как коррективы вкуса в технологии лекарственных форм для детей.

ПРОИЗВОДСТВО ВКУСОВЫХ СИРОПОВ

Сахарный сироп (Sirupus Sacchari) представляет собой густоватую прозрачную бесцветную или слегка желтоватого цвета жидкость. Сироп сладкий на вкус, без запаха, имеет нейтральную реакцию. Плотность сахарного сиропа состав-



Рис. 1. Установка SOLIDMIX для смешивания твердых и жидких сред производства компании INOXPA:

- 1 - резервуар для рециркуляции продукта;
- 2 - блендер серии M-226;
- 3 - загрузочный бункер;
- 4 - программируемый логический контроллер

ляет 1,308–1,316 г/см³.

Сахарный сироп готовят в сироповарочных котлах с паровым обогревом, имеющих якорную мешалку. Сахар загружают в котел, добавляют небольшое количество воды и оставляют примерно на 30 мин. За это время жидкость впитывается в сахар, который становится рыхлым и легко распадается на мелкие крупинки. Затем добавляют остальную воду из расчета 36 частей воды на 64 части сахара, и при непродолжительном нагревании смеси до 60–70 °C весь сахар быстро растворяется. Сахар можно добавлять частями в подогретую воду при непрерывном перемешивании.

После полного растворения сахара сироп необходимо прокипятить. Сахарный сироп кипит при температуре выше 100 °C, поэтому его кипятят в котлах, нагреваемых паром, при давлении 3–5 атм. При кипячении всегда образуется пена, поэтому котел желательно заполнять не более чем на половину. Во избежание быстрой порчи сиропа образующуюся пену (белковые и слизистые вещества) необходимо постоянно снимать. Если сироп закипает очень бурно, то подогрет на время прекращают, а затем возобновляют, и так продолжают до тех пор, пока не прекратится образование пены. При кипячении улетучивается вода, которую пополняют, контролируя плотность сиропа. Например, простой

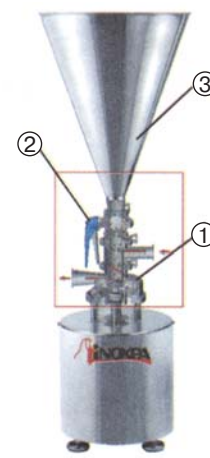


Рис. 2. Блендер серии M-226 компании INOXPA:

- 1 — корпус и рабочее колесо центробежного насоса;
- 2 - регулирующий клапан;
- 3 — загрузочный бункер

сахарный сироп при 15 °C имеет плотность 1,32 г/см³, а кипящий при 105 °C — 1,26 г/см³.

Поэтому взамен выпаренной воды в котел наливают дистиллированную воду, и дают сиропу еще раз закипеть. Если пена больше не образуется, то горячий сироп фильтруют и разливают в сухие склянки. Для производства растворов твердых веществ, в том числе сахарного сиропа, компанией INOXPA разработана установка SOLIDMIX, предназначенная для растворения в жидких средах твердых веществ в больших количествах (рис. 1).

Установка представляет собой систему для растворения твердых веществ с использованием процесса рециркуляции. Основными компонентами установки являются: резервуар для рециркуляции продукта с мешалкой и паровой рубашкой 1, блендер 2 с загрузочным бункером 3 и программируемый логический контроллер 4. Твердые компоненты подаются в установку через загрузочный бункер 3. Жидкая фаза загружается в резервуар для рециркуляции 1 через люк или через отверстия, расположенные в верхней части резервуара. Для улучшения растворимости твердых веществ процесс обычно проводят при высокой температуре. С этой целью резервуар для рециркуляции оборудован рубашкой обогрева. Установка оснащена программируемым логическим контроллером 4, который дает возможность для программирования рецептов. Регулирование процесса осуществляется с контрольной панели управления. В установке SOLIDMIX смешение твердой и жидкой фаз осуществляется специальным блендером 2.

На рисунке 2 представлен блендер серии M-226, предназначенный для быстрого и гомогенного смешивания порошкообразных или твердых продуктов с жидкостями без доступа воздуха. При этом обеспечивается полное смешивание и рециркуляция продукта. Основу блендера составляют вертикально смонтированные корпус и рабочее колесо центробежного насоса 1. На всасывании используется патрубок с двойными стенками, что позволяет подавать жидкие и твердые среды отдельно, таким образом, предотвращая комкование продукта до его поступления в корпус насоса. Подача твердого продукта регулируется клапаном 2, установленным в нижней части загрузочной воронки 3.

В зависимости от вязкости продукта и потерь давления, установка SOLIDMIX может оснащаться дополнительными центробежными или объемными насосами для всасывания и нагнетания жидкости. Конструкция установки предусматривает CIP-чистку.

Варка сиропа должна быть непродолжительной: нагревание смеси для растворения сахара — 35–40 мин и двукратное кипячение смеси — 20–25 мин. Это исключает карамелизацию (дегидратацию) сахара, которая приводит к изменению цветности сиропа и увеличению содержания редуцирующих веществ. При длительном нагревании образуются ангидриды глюкозы — реакционно способные соединения. Они могут соединяться или друг с другом, или с неизменной молекулой сахара, образуя реверсии (продукты конденсации). При дальнейшем нагревании образуется метилфурфурол, который, в свою очередь, распадается с разрушением углеводного скелета и образованием муравьиной и леволиновой кислот или окрашенных соединений. Все это приводит к снижению стойкости сиропов при хранении. Хранят сахарный сироп в наполненных доверху и хорошо закупоренных склянках в прохладном, защищенном от света месте.



Рис. 3. Вальцовая дробилка производства ИПП «ЭКМА-КОНФИ»

В качестве примеров фруктово-ягодных сиропов рассмотрим производство малинового, вишневого и мандаринового сиропов.

Малиновый сироп (Sirupus Rubi idaei) имеет ярко-малиновый цвет, он обладает приятным запахом и кисло-сладким вкусом. **Вишневый сироп (Sirupus Cerasi)** представляет собой прозрачную жидкость темно-вишневого цвета, с кисло-сладким вкусом и приятным характерным запахом (от присутствия бензальдегида, образовавшегося в результате расщепления амигдалина, находившегося в косточ-

ках). Плотность обоих сиропов составляет 1,305–1,330 г/см³. Свежие плоды малины и вишни содержат до 82% воды, до 10% сахара и до 2,7% органической кислоты (в пересчете на яблочную кислоту). Кроме этого, в их состав входят пектины, дубильные, красящие вещества и аскорбиновая кислота. Для получения стабильного сиропа из ягодного сока из последнего должны быть удалены пектиновые вещества, иначе при кипячении с сахаром и последующем охлаждении они вызовут желеобразование.

Малиновый и вишневый сиропы готовят следующим образом: сырье сортируют, отбирают зрелые и неповрежденные плоды, удаляют попавшие веточки, листья и плодоножки. Отсортированные ягоды далее превращают в кашицеобразную массу с помощью вальцовой дробилки. На рисунке 3 представлена вальцовая дробилка, которую выпускает российское «Инженерно-производственное предприятие «ЭКМА-КОНФИ». Все части дробилки, соприкасающиеся с продуктом, выполнены из пищевой нержавеющей стали.

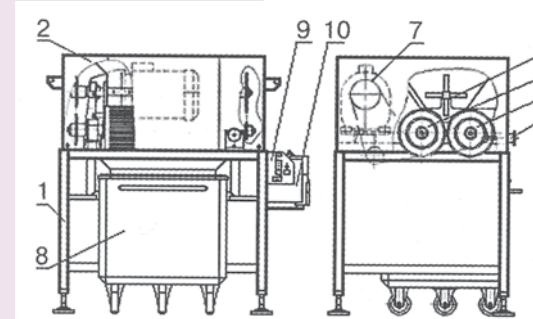


Рис. 4. Устройство вальцовой дробилки: 1 — рама; 2 — приемный бункер; 3 — приводной питающий валик с ножами; 4, 5 — дробильные валки; 6 — маховик; 7 — привод и цепная передача; 8 — телега-сборник; 9 — пульт управления; 10 — частотный преобразователь

Устройство вальцовой дробилки схематично представлено на рисунке 4. Дробилка состоит из рамы 1, приемного бункера 2, приводного питающего валика с ножами 3, дробильных валков 4 и 5, маховика 6, привода и цепной передачи 7, телеги-сборника 8, пульта управления 9 и частотного преобразователя 10. Бункер 2 выполнен в виде приемной воронки для размалываемого продукта. В нем установлен валик с ножами 3 для равномерной подачи продукта на дробильные валки 4 и 5. Все детали дробилки, соприкасающиеся с продуктом, выполнены из нержавеющей стали. При вращении маховика 6 расстояние между дробильными валками изменяется от 0 до 10 мм. Дробильные валки выполнены в виде цилиндров с рифлениями. Валки вращаются навстречу друг другу с одинаковой скоростью, при этом скорости вращения валков могут варьироваться. Частота вращения дробильных валков 4 и 5, а также питающего валика с ножами 3 регулируется с помощью частотного преобразователя 10. Раздробленный (раздавленный) продукт попадает в телегу-сборник 8.

Измельченные ягоды (в случае фруктовых сиропов — измельченные плоды вместе с косточками) помещают в широкогорлые стеклянные сосуды, наполняя их на 2/3 объема, и засыпают сверху небольшим количеством сахара (1,5—2%). Сосуды закрывают пробками с двумя отверстиями и оставляют бродить при 20—25 °С на несколько дней. В сосуд через отверстие в пробке вставляют трубку, другой конец которой опускают в воду. Брожение считается законченным, когда из трубки прекращается выделение пузырьков углекислого газа (CO₂). Смесь времени от времени перемешивают покачиванием сосуда. После брожения ягодную массу отфильтровывают, а остаток пропускают через винтовой пресс с дифференциальной головкой. Полученный сок отстаивают 2—3 дня, затем осторожно сливают с осадка, фильтруют и сразу же готовят сироп.

В сироповарочном котле сок нагревают до 70 °С, засыпают сахар в соответствующей пропорции и дают сиропу вскипеть, снимая пену. Для производства фруктово-ягодных сиропов используются только эмалированные или никелированные котлы, так как в медных котлах такие сиропы могут потерять аромат, а в оловянных — приобрести грязноватый оттенок. Готовый сироп фильтруют и отправляют на фасовку.

Малиновый и вишневый сиропы могут быть приготовлены из соответствующих пищевых экстрактов высшего качества. При этом 4 весовые части экстракта смешивают с 96 частями сахарного сиропа.

По схожей технологии готовят и все другие фруктовые и ягодные сиропы.

Мандариновый сироп (*Sirupus Citri unshii*) представляет собой жидкость буровато-желтого цвета с характерным ароматным запахом и вкусом мандариновой корки. Плотность сиропа составляет 1,220-1,244 г/см³. Для приготовления мандаринового сиропа используют настойку кожуры мандарина. При этом 15 частей настойки смешивают с 85 частями сахарного сиропа.

Хранить фруктово-ягодные сиропы необходимо в прохладном темном месте в плотно закрытых склянках.

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СИРОПОВ

В качестве примера современного производства сиропов рассмотрим технологию получения сиропов Бромгексин-Акри и Кларотадин, которые выпускает российская компания «Акрихин».

Производство сиропов состоит из технологических и вспомогательных стадий. В зависимости от рецептуры сиропа, технологические стадии включают:

- приготовление сахарного сиропа;
- приготовление раствора А компонентов сиропа;
- приготовление раствора Б компонентов сиропа;
- приготовление готового сиропа.

Вспомогательными стадиями производства являются:

- подготовка оборудования;
- подготовка сырья согласно фармацевтической статье предприятия и промышленному регламенту на конкретное производство;
- маркировка пачек, информационных этикеток и упаковочных листов;
- фасовка и упаковка сиропа во флаконы.

Фасовка и упаковка сиропов осуществляется на автоматической линии итальянского производства, которая состоит из машины для наполнения и закрытия флаконов, дозирующей машины, завинчивающего автомата и этикетировочной машины. Готовый сироп из емкости с помощью насоса загружают в машину для наполнения, а затем в дозирующую машину. В режиме ручного управления настраивают устройство и осуществляют контроль точности дозирования препарата. Заполненные сиропом флаконы поступают по транспортеру в узел надевания и завинчивания крышек, где осуществляют

контроль качества укупорки крышки каждого флакона по следующим критериям: отсутствие вытекания сиропа; ровное, без складок навинчивание крышки до упора. Укупоренные флаконы поступают на этикетировочную машину для наклейки промаркированных этикеток, на которые нанесены срок годности и номер серии препарата. На линии проводится контроль качества и правильности маркировки: проверяется правильность указания номера серии и срока годности, а также качество наклеивания этикеток. Далее флаконы направляются по транспортеру для вкладывания в пачки — потребительскую тару, которые затем упаковываются в короба — транспортную тару.



Сиропы Бромгексин-Акри и Кларотадин производства ОАО «Акрихин»

Бромгексин-Акри представляет собой желтую или светло-желтую прозрачную жидкость с характерным запахом, допускается слегка зеленоватый оттенок.

В состав препарата входит действующее вещество — бромгексина гидрохлорид в количестве 0,08 г в 100 мл сиропа, а также вспомогательные вещества: пропиленгликоль, сорбит пищевой порошкообразный, кислота бензойная, ментол, кислота лимонная, сахарин растворимый, ванилин, тропеолин О, эссенции ароматические пищевые или ароматизаторы пищевые и вода очищенная. Препарат оказывает муколитическое и отхаркивающее действие.

В реактор 1 с якорной мешалкой, где ведется приготовление сахарного сиропа, загружают воду очищенную, сорбит, тропеолин О и сахарин растворимый. Все ингредиенты смешивают при определенной температуре до полного растворения. Параллельно в реакторах 2 и 3, оснащенных мешалками, готовятся растворы А и Б. Раствор А готовят из пропиленгликоля, бромгексина гидрохлорида, кислоты лимонной и кислоты бензойной. Раствор Б получают смешением ментола и ванилина при определенной температуре. Смеси в реакторах 2 и 3 доводят до одного растворения, используя визуальный метод контроля. Реакторы 1, 2 и 3 соединены между собой системой трубопроводов. В реактор 1 из реакторов 2 и 3 перекачивают полученные растворы, полученную смесь перемешивают до полного растворения и загружают ароматизатор пищевой. После загрузки ароматизатора смесь продолжают перемешивать в течение некоторого времени при определенной температуре, после чего загружают очищенную воду. Полученный сироп пропускают через друк-фильтр 4 под давлением азота. Фильтрат собирают в емкости 5, из которой готовый сироп после химического анализа направляется на фасовку.

Сироп Бромгексин-Акри выпускают во флаконах по 100 мл и хранят в прохладном, защищенном от света месте в течение трех лет.

Кларотадин является противоаллергическим средством. Это прозрачная жидкость от светло-желтого до желтого цвета со слабым фруктовым запахом. В 1 мл препарата содержится 1 мг активного вещества лоратадина и вспомогательные вещества: сахар, пропиленгликоль, бензойная кислота, лимонная кислота, этиловый спирт 95%, тропеолин О, ароматизаторы пищевые и вода очищенная.

На рис. 5 представлена схема приготовления сиропа Кларотадин. Приготовление сахарного сиропа осуществляется в реакторе 1 с якорной мешалкой, куда

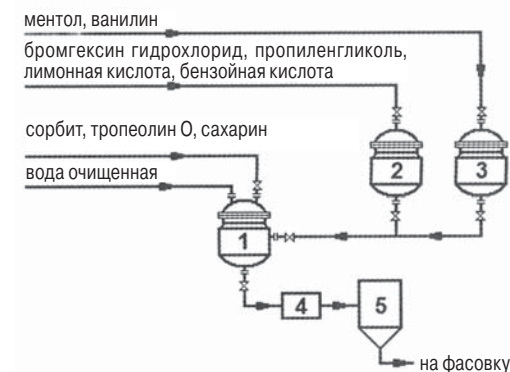


Рис. 5. Схема производства сиропа Бромгексин-Акри на ОАО «Акрихин». 1, 2 и 3 — реакторы с мешалками; 4 — друк-фильтр; 5 — емкость

загружают воду очищенную и сахар. Смесь перемешивают при определенной температуре до полного растворения. Параллельно в реакторах 2, 3 и 4, оборудованных мешалками, готовятся растворы А, Б и В. Раствор А готовят в реакторе 2 путём смешивания тропеолина О с раствором сахара, который поступает из реактора 1. Раствор Б получают в реакторе 3 смешиванием пропиленгликоля, кислоты лимонной и кислоты бензойной. В реакторе 4 при смешивании спирта этилового ректифицированного и лоратадина получают раствор В. Приготовление всех растворов ведётся при определённой температуре до полного растворения ингредиентов, используя визуальный метод контроля.

Реакторы соединены между собой системой трубопроводов. В реактор 1 перекачивают готовые растворы из реакторов 3 и 4. Последним в реактор 1 загружается раствор сахара с тропеолином О из реактора 2. Полученную смесь перемешивают до полного растворения и загружают ароматизатор пищевой. После загрузки ароматизатора смесь продолжают перемешивать в течение некоторого времени при определенной температуре, после чего загружают очищенную воду. Полученный сироп пропускают через друк-фильтр 5 под давлением азота. Фильтрат собирают в емкости 6, из которой готовый сироп после химического анализа направляется на фасовку.

Сироп Кларотадин выпускают во флаконах по 100 мл и хранят в прохладном, защищенном от света месте в течение трех лет.

Ниже приведены технологии производства лекарственных сиропов, которые в течение долгого времени широко применяются в лечебной практике.

Алтейный сироп (*Sirupus Althaeae*) представляет собой густоватую прозрачную жидкость желтоватого цвета со слабым специфическим запахом и сладким вкусом. Он имеет плотность 1,322—1,327 г/см³. Применяется в качестве отхаркивающего средства в микстурах.

Технология приготовления сиропа заключается в следующем: 4 части измельченного корня настаивают в течение 4 ч с 50 частями воды и 1 частью 90% спирта, который является консервантом. Полученную вытяжку процеживают, не отжимая остатка. Затем нагревают 36 частей фильтрата и растворяют в нем 64 части сахара. Полученному раствору дают вскипеть, снимая пену, после чего его упаривают до получения 95 частей сиропа. В охлажденный сироп в качестве консерванта добавляют 5 частей спирта.

Алтейный сироп получают также смешиванием 2 частей сухого экстракта алтейного корня с 98 частями сахарного сиропа.

Хранится сироп в прохладном месте в склянках емкостью не более 200 мл.

В книге приведены основные классификации и понятия технологии получения различных лекарственных препаратов. Рассмотрены основные технологии и оборудование для получения твердых, мягких, жидких и газообразных лекарственных форм, представлено как классическое, так и инновационное оборудование ведущих фармацевтических машиностроительных компаний, а также очерчены современные мировые тенденции в данной области. Рассмотрены основные вопросы подготовки воды и воздуха на фармацевтических предприятиях. Приведено современное аналитическое оборудование, используемое для контроля качества исходного сырья, промежуточных материалов и готового продукта. Рассмотрены основные аспекты GMP стандартов. Большое внимание уделено использованию в фармацевтике современных информационных технологий и методов компьютерного моделирования, а также показана перспективность использования нанотехнологий в фармацевтике, биотехнологии и медицине.



Издательский Дом предлагает «Медицинский бизнес»



КНИГА
«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету. Стоимость 1500,00 руб. НДС не облагается. Получатель: ООО «Медицинский бизнес», ИНН 7722100656, КПП 772201001, Р/Сч. № 40702810500010000927. Банк получателя: Банк «КредитиМосква» (ОАО) г. Москва БИК 044583501, Кор./Сч. № 30101810700000000501 Контактные телефоны: (495) 673-37-03, 790136-99. Тел/факс: 673-56-25 Email: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru