

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ 1-ИЗОНИКОТИНОИЛ-2-ГЛЮКОЗИЛГИДРАЗОНА НА ВЫХОД, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУБСТАНЦИИ

Г. Г. Сироткина, А. И. Сливкин, Н. В. Кочкина

Воронежский государственный университет

В статье представлены результаты изучения влияния условий кристаллизации на технологичность процесса выделения и выход 1-изоникотиноил-2-глюкозилгидразона. Описаны исследования физико-химических и технологических свойств субстанции в зависимости от условий кристаллизации.

ВВЕДЕНИЕ

1-Изоникотиноил-2-глюкозилгидразон (ИНГГ) [1] представляет собой химически модифицированный аналог противотуберкулезного препарата I-го ряда — изониазида и может считаться пропрепаратом последнего. Концепция использования пропрепаратов (препаратов-предшественников), конвертирующихся в активную форму при проникновении внутрь бактерий, является перспективной при лечении лекарственно-резистентных форм туберкулеза [2].

Бактериостатическая активность ИНГГ идентична соответствующему содержанию связанного изониазида [1], острая токсичность по показателю ЛД₅₀ более чем в двадцать раз ниже таковой изониазида. При этом отмечено пролонгирование туберкулостатического действия в три раза и резкое снижение хронической токсичности в эксперименте на животных по сравнению с изониазидом [3]. ИНГГ не обнаруживает мутагенных, эмбриотоксических, аллергенных, тератогенных и канцерогенных свойств в условиях применения его в лечебных дозах [4].

Вышеизложенное обуславливает перспективность использования ИНГГ в качестве субстанции для создания новых противотуберкулезных препаратов. На начальном этапе разработки лекарственных форм важным является изучение физико-химических и технологических свойств лекарственного вещества, которые напрямую зависят от способа его получения и выделения [5]. Способ синтеза ИНГГ предусматривает выделение субстанции кристаллизацией из водно-этанольной реакционной массы с последующей фильтрацией и сушкой [6].

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния условий кристаллизации ИНГГ на технологичность процесса выделения, выход, физико-химические и технологические свойства субстанции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объекта исследования использовали образцы ИНГГ, полученные в соответствии с лабораторной технологией синтеза, выделения и очистки субстанции по способу [6], отличающиеся варьированием режима кристаллизации (температура, длительность) на последней стадии выделения, а так же образцы первых опытно-промышленных серий, полученных без строгого соблюдения режима кристаллизации.

Размер и форму частиц субстанции определяли микроскопическим методом на микроскопе МБС-9, снабженном микрометрической сеткой при увеличении в 400 раз. Для каждой серии субстанции проводили не менее 50 замеров в поле микроскопа по максимальным и минимальным размерам длины и ширины, затем вычисляли средние показатели [7].

Определение насыпной массы субстанции до и после уплотнения проводили на приборе для определения максимальной насыпной плотности порошков модели 545-АК-3. Фракционный состав серийных образцов субстанции определяли ситовым анализом по методике ГФ IX [8]. Сыпучесть и угол естественного откоса определяли общепринятым методом [9, 14], используя коническую воронку с углом конуса 60° и диаметром выпускного отверстия 11 мм. Конец стебля воронки срезан под прямым углом.

Для определения влагосодержания образцов субстанции использовали метод высушивания точной навески в сушильном шкафу при температуре 102—105 °С до постоянной массы [8].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Условия кристаллизации оказывают значительное влияние как на технологичность процесса выделения и выход целевого продукта, так и на физико-химические и технологические свойства субстанции. Для наших исследований использовали горячий фильтрат ($68 \div 70$ °С), образующийся в технологическом процессе синтеза ИНГГ [6], представляющий собой водно-этанольный раствор ИНГГ с концентрацией 0,2 г/мл. Первоначально контролировали температурные параметры в процессе самоохладения раствора. Зависимость снижения температуры в среде кристаллизации ИНГГ от времени самоохладения раствора при перемешивании представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1., в течении 30—45 мин раствор самоохлаждался до $30 \div 37$ °С при перемешивании в зависимости от температуры окружающей воздушной среды ($17 \div 20$ °С). Далее снижение температуры в кристаллизационной среде резко замедлялось, при этом не наблюдалось значительного выпадения осадка. Для дальнейшего формирования кристаллического осадка целесообразным являлось применение принудительного охлаждения кристаллизующейся массы.

При изучении влияния условий кристаллизации на технологичность процесса выделения ИНГГ и его выход проводили варьирование основных параметров режима — температуры и длительности с использованием четырех основных схем. Результаты исследований, проведенных на 12 лабораторных сериях растворов, представлены в табл. 1.

Первая схема предусматривала использование самоохладения с перемешиванием и выдерживание раствора без перемешивания при температуре (-3) °С в течение 42 часов (серия Л-27) (табл. 1). При этом отмечено образование очень мелких кристаллов, отфильтровывание которых было затруднено (45 мин, 150 мм рт.ст.) Осадок удерживал трехкратный массовый избыток летучих компонентов, а после сушки целевой продукт, полученный с выходом 50,7%, имел комковатый вид.

Во второй схеме применяли самоохладение, затем постепенное охлаждение на водяной бане при перемешивании и выдерживание кристаллизующейся массы при температуре $3 \div 5$ °С без перемешивания в течение 23—45 часов (серии Л-37, Л-43, Л-48) или при температуре $8 \div 10$ °С (серия Л-58) (табл. 2). Образующиеся при этом осадки легко отфильтровывались (5 мин, 150 мм.рт.ст.), пасты удерживали незначительное количество легколетучих веществ (20—40%). Образцы, полученные с выходом $51,0 \div 58,9\%$, после сушки представляли собой мелкокристаллические порошки белого цвета.

По третьей схеме варьирования параметров кристаллизации, проводимой без периода самоохладения, изменяли темп принудительного охлаждения с целью сокращения длительности процесса кристаллизации (табл. 1). Установлено, что слишком быстрое охлаждение кристаллизующейся массы (серия Л-50) сопровождалось обильным выпадением очень мелкого осадка, который плохо отфильтровывался (1,5 часа, 150 мм.рт.ст.), что явилось причиной значительной потери целевого

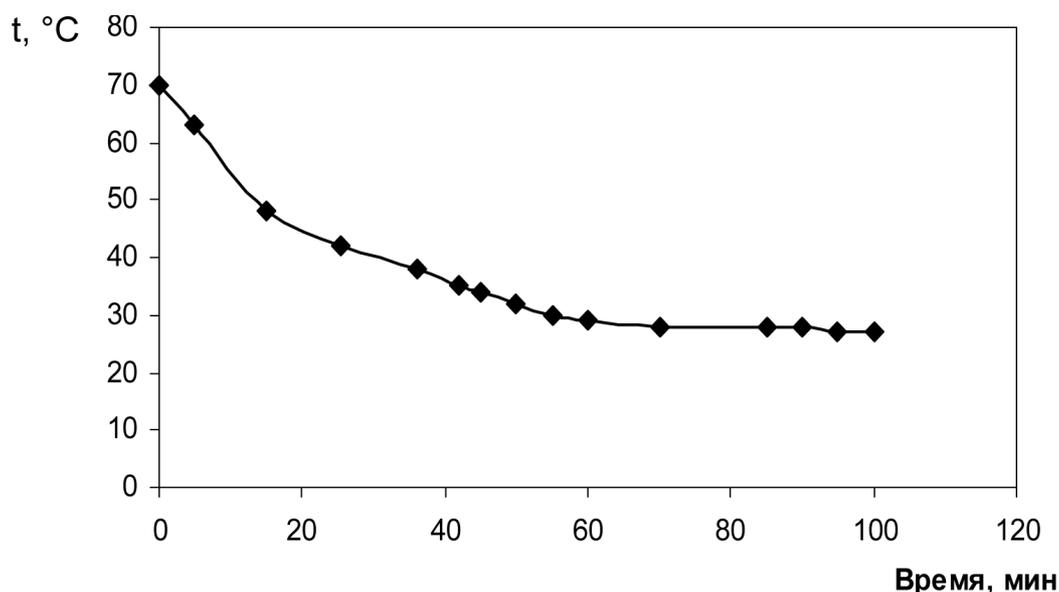


Рис. 1. Зависимость снижения температуры в среде кристаллизации ИНГГ от времени самоохладения

Условия кристаллизации и выход ИНГГ

№ п/п	Номер серии	Режим самоохлаждения			Режим принудительного охлаждения			Выход, %
		Температура внешней среды, °С	Время, час	Конечная температура в среде кристаллизации, °С	Температура окружающей среды, °С	Время, час	Температура в среде кристаллизации, °С	
1	Л-27	18	2,0	30	(-3)	42,0*	(-3)	50,7
2	Л-37	18	0,5	30	11**	0,25	15	53,3
					5	45,0*	5	
3	Л-43	17	0,75	34	13**	0,25	18	52,8
					4	25,0*	4	
4	Л-45	18	0,75	32	14**	0,25	18	51,7
					3	25,0*	3	
5	Л-48	18	0,75	32	12**	0,25	15	51,0
					3	23,0	3	
6	Л-50	—	—	—	20**	0,25	24	33,3
					12**	0,5	16	
					(-1)	25,0*	1	
7	Л-51	—	—	—	30**	0,5	32	55,4
					20**	0,75	22	
					10**	0,3	12	
					4**	3,0	7	
					4	49,0*	4	
8	Л-53	18	0,70	32	11**	0,25	18	64,6
					3**	0,25	9	
					4	70,0*	3	
9	Л-54	17	0,75	31	12**	0,25	16	78,7
					1**	0,25	15	
					18	70,0*	17	
10	Л-56	18	0,75	31	10**	0,25	15	79,8
					22	90,0*	20	
11	Л-57	20	0,75	32	11**	0,25	18	62,3
					22	24,0*	20	
12	Л-58	20	0,75	33	14**	0,25	18	58,9
					9**	24,0*	10	

Примечание: * — без перемешивания в среде кристаллизации; ** — охлаждение на водяной бане.

Результаты определения размера и формы частиц образцов ИНГГ

№ п/п	Номер серии	Средняя длина (Д), мм	Средняя ширина (Ш), мм	Коэффициент изометричности (К)	Фактор формы (Ф)
1	Л-24	0,100	0,050	0,50	2,00
2	Л-37	0,139	0,050	0,36	2,78
3	Л-43	0,150	0,061	0,41	2,45
4	Л-45	0,170	0,055	0,32	3,09
5	Л-48	0,180	0,063	0,35	2,86
6	Л-50	0,150	0,073	0,49	2,05
7	Л-51	0,175	0,048	0,27	3,65
8	Л-54	0,150	0,041	0,27	3,66
9	Л-56	0,210	0,049	0,23	4,28
10	Л-57	0,160	0,075	0,47	2,13
11	ОП-1	0,125	0,047	0,38	2,66
12	ОП-2	0,545	0,135	0,25	4,04
13	ОП-3	0,140	0,115	0,82	1,22
14	ОП-4	0,065	0,054	0,57	1,76

продукта. Снижение темпа принудительного охлаждения (серия Л-51) позволило получить хорошо отфильтровывающийся осадок (5 мин, 150 мм.рт.ст.). Однако, в этом случае так же не был достигнут высокий выход целевого продукта. Очевидно, что исключать период самоохладения кристаллизующейся массы нецелесообразно.

В четвертой схеме было использовано самоохладение, принудительное охлаждение до температуры $5 \div 17^\circ\text{C}$ при перемешивании и выдерживание кристаллизующейся массы при температуре 17°C (серия Л-54) или 20°C (серии Л-56 и Л-57) (табл. 1). Длительность последнего периода изменяли от 24 до 90 часов, при этом выход целевого продукта возрастал от 62,3 до 79,8%. Образующиеся осадки легко отфильтровывались (3 мин., 300 мм рт.ст.) и удерживали не более 30% легколетучих веществ. Образцы, полученные после сушки, представляли собой кристаллические порошки белого цвета.

Таким образом, разработан оптимальный режим кристаллизации ИНГГ: самоохладение, принудительное охлаждение до температуры $15 \div 18^\circ\text{C}$ при перемешивании и выдерживание

кристаллизующейся массы при температуре $17 \div 20^\circ\text{C}$ в течение 70—90 часов, обеспечивающий технологичность процесса выделения и выход целевого продукта до 80%.

Терапевтическая эффективность лекарственных форм и выбор рациональной технологии их изготовления непосредственно зависят от физико-химических и технологических свойств лекарственного вещества [5]. В связи с чем проведено исследование наиболее значимых из этих свойств для серийных лабораторных образцов субстанции ИНГГ, выделенных при различных вариантах режима кристаллизации, а так же для первых опытно-промышленных образцов субстанции. Полученные данные, характеризующие ИНГГ как кристаллическое сыпучее вещество, могут быть использованы для прогнозирования технологических особенностей создания твердых, жидких и мягких лекарственных форм.

Важнейшим показателем из физико-химических свойств твердых лекарственных веществ является полидисперстность, характеризующая размер и форму частиц порошка. По форме частицы подразделяются на три основные вида: а) удлиненные

— их длина значительно превышает ширину и толщину (иголки, палочки и др.); б) пластинчатые — их длина и ширина значительно больше толщины (пластинки, листочки, таблички и др.); в) равноостные — их длина, ширина и толщина примерно одинаковы (шаровые, многогранники и др.) [7]. По линейным размерам и форме частицы подразделяются на два класса: изометрические и анизометрические, которые в свою очередь представлены пятью классификационными группами [10].

Образцы субстанции ИНГГ, полученные из водно-этанольного раствора представляли собой кристаллы с, предположительно, ромбической или тетрагональной кристаллической системой. В связи с тем, что в процессе выделения субстанция подвергалась операциям фильтрования, отжима и сушки, происходило частичное разрушение первоначальной формы кристаллов. В результате чего, в поле зрения микроскопа частицы лабораторных образцов субстанции представляли собой призмы и их фрагменты — палочки, а частицы опытно-промышленных образцов — удлинённые и равноосные, призматической и сферической формы. Результаты определения размера и формы частиц представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, по линейным размерам частицы ИНГГ имели как пластинчатую, так и слегка удлинённую форму. Степень изометричности фармацевтических порошков характеризуется коэффициентом изометричности, который рассчитывается по формуле: $K = Ш / Д$, где Ш — средняя ширина частиц, Д — средняя длина частиц. Установлено, что для изометрических частиц — $K > 0,5$, для анизометрических частиц — $K \leq 0,5$ [10]. В соответствии с этим, лабораторные образцы субстанции ИНГГ представляли собой анизометрические частицы, а опытно-промышленные образцы состояли из анизометрических и изометрических частиц (табл. 2).

Для количественной оценки формы частиц используется понятие «фактора формы», который рассчитывается по формуле: $\Phi = Д/Ш$ [10]. Частицы, фактор формы которых находится в пределах от 1 до 20, хорошо текут и являются сыпучим материалом. Фактор формы изучаемых нами лабораторных образцов субстанции составлял от 2,00 до 4,28, а опытно-промышленных образцов — от 1,22 до 4,04 (табл. 2). Эти величины находятся в нижних пределах, характеризующих сыпучесть материала. Таким образом, установлено, что в соответствии с классификацией [10] по форме кристаллов образцы ИНГГ относятся к 3-й группе и имеют преимуще-

ственно анизометрическую форму в виде мелких удлинённых призм.

Известно, что ИНГГ представляет собой кристаллогидрат [11]. Молекулы кристаллизационной воды определяют механические (прочность, пластичность) и термические (отношение к температуре воздушной среды) свойства кристалла. Кристаллизационная вода играет роль поверхностно-активной смазки в местах контакта, определяя подвижность частиц структуры кристалла, и оказывает существенное влияние на их поведение под давлением. Согласно капиллярно-коллоидной теории Рибендера, вода влияет на силу сцепления частиц при прессовании увеличивая силы адгезии [12].

Нами изучено содержание кристаллизационной воды в серийных образцах субстанции методом высушивания при температуре 102—105°C до постоянной массы. Установлено, что этот показатель находился в диапазоне 10,8—11,8%, что соответствует структуре кристаллогидрата, содержащего две молекулы воды (10,7%) на молекулу основного вещества.

Физико-химические свойства порошкообразных лекарственных веществ во многом определяют их технологические характеристики, основными из которых являются фракционный состав, насыпная масса, сыпучесть и угол естественного откоса. Технологические характеристики присущи только достаточно большой массе порошка и выражают коллективные свойства частиц, зависящие от их индивидуальных свойств — размера, формы, рельефа и состояния поверхности, а также плотности материала. Коллективные свойства частиц определяют поведение порошка в процессах порошковой технологии: смешивании, транспортировке, рассыпке, прессования и измельчения. Насыпная масса характеризует реологические свойства порошка: упаковку частиц, сыпучесть и угол естественного откоса [9].

Фракционный состав или распределение порошка по крупности характеризует дисперсность порошка и оказывает определенное влияние на степень его сыпучести, а следовательно, на ритмичность работы таблеточных машин, на количественные и качественные характеристики таблеток. Эта зависимость часто бывает противоречивой и далеко неоднозначной [7].

Фракционный состав лабораторных образцов субстанции ИНГГ определяли методом ситового анализа [8], результаты которого представлены в табл. 3.

Фракционный состав лабораторных образцов ИНГГ

№ п/п	Номер серии	Содержание фракции частиц, %			
		2000—1000 мкм	1000—500 мкм	500—200 мкм	менее 200 мкм
1	Л-27	1,0	9,3	31,3	59,4
2	Л-37	17,5	19,5	22,1	38,8
3	Л-43	13,3	24,5	29,3	32,4
4	Л-45	18,3	15,9	17,2	46,5
5	Л-48	14,2	21,5	20,7	41,6
6	Л-50	0,9	15,6	29,3	52,1
7	Л-51	15,2	17,0	18,2	47,8
8	Л-53	18,1	17,0	18,5	45,5
9	Л-54	8,8	35,2	45,3	9,5
10	Л-56	15,4	34,5	38,6	10,0
11	Л-57	4,9	45,2	43,1	5,9
12	Л-58	13,8	24,3	36,4	23,6

Как следует из данных табл. 3, порошки всех образцов состояли из четырех фракций: от 2000 до 1000 мкм, от 1000 до 500 мкм, от 500 до 200 мкм и менее 200 мкм.

Закономерность изменения фракционного состава образцов в зависимости от условий кристаллизации показана на рис. 2. Как следует из полученных данных, процентное содержание фракций в образцах зависело, главным образом, от температурного режима выдержки кристаллизующейся массы на завершающем этапе. Изменение темпа охлаждения и длительности последнего этапа существенным образом не влияли на фракционный состав. В условиях кристаллизации при температуре менее 0 °С содержание фракции с размером частиц менее 200 мкм составляло более 59%, при температуре 3÷5 °С — 38—48%, а при температуре 17÷20 °С — не более 10%. Наибольшее содержание фракции с размером частиц 200—500 мкм (38—45%) чаще всего используется при таблетировании прямым прессованием, отмечено для образцов, кристаллизовавшихся при температуре 17÷20 °С (Л-54, Л-56, Л-57).

Насыпная масса (объемная плотность), определяемая как вес единицы объема свободно засыпанного порошка, рассчитывается по формуле

$P = P_B/V$, где P_B — вес порошка, занимающего объем V , и выражается в г/см³ [9]. Насыпную массу удобно использовать для контроля порошков и гранулятов в технологии таблетирования, поскольку она характеризует ряд технологических и физических свойств порошков и легко поддается измерению. Уменьшение насыпной массы, приво-

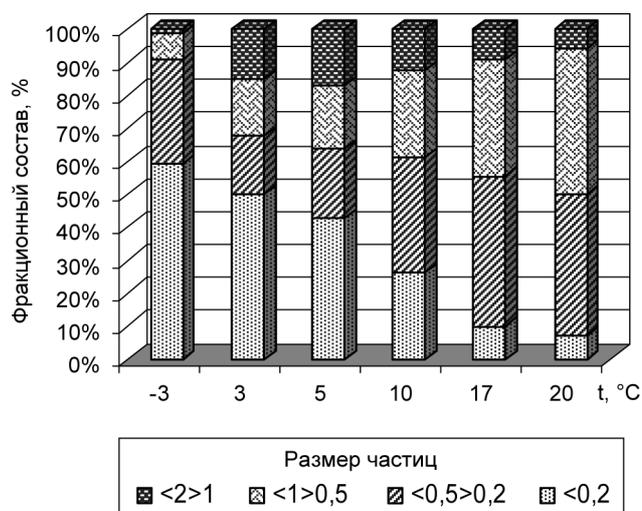


Рис. 2. Зависимость фракционного состава лабораторных образцов субстанции ИНГГ от температуры кристаллизации

Физико-химические и технологические свойства образцов ИНГГ

№ п/п	Номер серии	Насыпная масса, г/см ³		Сыпучесть		Коэффициент сыпучести	Угол естественного откоса
		до уплотнения	после уплотнения	г/с	см/с		
1	ЕП-27	0,455	0,556	9,60±0,09	0,057±0,003	8,51	45
2	ЕП-37	0,556	0,769	16,72±0,11	0,053±0,006	4,88	40
3	ЕП-43	0,714	0,820	19,47±0,15	0,067±0,004	3,49	40
4	ЕП-45	0,625	0,862	20,20±0,09	0,071±0,009	3,78	45
5	ЕП-48	0,666	0,704	20,84±0,08	0,063±0,006	3,90	40
6	ЕП-51	0,556	0,714	14,16±0,09	0,043±0,009	5,75	45
7	ЕП-54	0,714	0,820	24,03±0,012	0,056±0,005	3,38	40
8	ЕП-56	0,820	0,833	22,78±0,15	0,050±0,008	3,57	35
9	ОП-1	0,537	0,714	3,82±0,11	0,075±0,003	21,30	50
10	ОП-2	0,556	0,714	4,80±0,09	0,091±0,008	16,94	50
11	ОП-3	0,526	0,833	9,78±0,06	0,196±0,009	8,31	50
12	ОП-4	0,526	0,833	8,56±0,14	0,171±0,005	9,50	50
13	ОП-5	0,556	0,714	2,56±0,05	0,076±0,007	20,31	50
14	ОП-6	0,625	0,833	12,77±0,08	0,215±0,008	6,37	45

для к возрастанию дозы, требует большего перемещения пуансонов при таблетировании и обуславливает значительный разброс в весе и плотности таблеток. Этот показатель играет важную роль при переработке порошка в псевдооживленном слое, а также в процессах смешения и дозирования [8]. «Свободная» засыпка порошка при определении насыпной массы, фактически, не является строго фиксированным состоянием порошка. На практике чаще используют значения максимальной насыпной массы, которая, согласно определению, представляет собой все единицы объема порошка предельно уплотненного с помощью встряхивания [9]. Насыпная масса зависит от степени дисперсности порошка. Плотность упаковки возрастает с увеличением разброса частиц по размерам; для частиц неправильной формы она больше, чем для сферических. Установлено, что насыпная масса при виброуплотнении порошка, составленного из фракций с частицами разных размеров, достигает наиболее высоких значений для порошков, состоящих из трех фракций [9].

Нами было изучено влияние условий кристаллизации субстанции ИНГГ на насыпную массу готового продукта. Результаты определения представлены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, насыпная масса порошков субстанции после уплотнения находится в пределах 0,556—0,865 г/см³, что позволяет отнести их к категории порошков средней тяжести (0,6—1,7 г/см³) ближе к легким по классификации [13].

Зависимость между условиями кристаллизации субстанции и значениями насыпной массы полученных порошков, представлена на рис. 3.

Как видно из рис. 3, кристаллизация ИНГГ при температуре ниже 0 °С приводила к образованию легких порошков (<0,6 г/см³), а при температуре от 3 °С до 20 °С — средней тяжести, причем, с увеличением температуры кристаллизации на последнем этапе, «тяжесть» порошков возрастала, что объясняется, по-видимому, зависимостью этого показателя от размера частиц, которые обусловлены условиями проведения процесса кристаллиза-

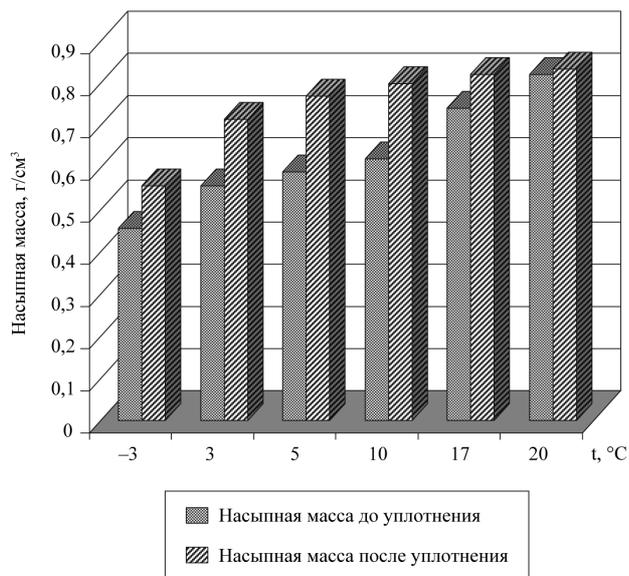


Рис. 3. Зависимость насыпной массы до и после уплотнения лабораторных образцов ИНГГ от температуры кристаллизации

ции. При этом отмечено, что разница между насыпной массой до и после уплотнения порошка являлась минимальной для образцов, полученных в условиях выдерживания при 17÷20 °С на завершающем этапе кристаллизации. Эти образцы содержали преимущественно две основные фракции с размером частиц 1000÷500 мкм и 500÷200 мкм в близких процентных соотношениях (рис. 2).

Сыпучесть и угол естественного откоса фармацевтических порошков, характеризующие реологические свойства материала, существенно влияют на технологические процессы их переработки. С возрастанием сыпучести порошки, как правило, становятся более технологичными. Увеличение сыпучести разными способами, в том числе добавлением небольших количеств вспомогательных веществ, является важной задачей при производстве твердых дозированных лекарственных форм. Известно, что с повышением насыпной массы порошка сыпучесть его возрастает. Увеличение сыпучести порошков лекарственных субстанций позволяет повысить производительность таблеточных машин, улучшить качество таблеток, уменьшить ошибку дозирования при рассыпке порошков в капсулы, а также влияет на смешиваемость порошков [9].

Определение значений сыпучести и угла естественного откоса серийных образцов субстанции ИНГГ проводилось нами по общепринятой в фармацевтической технологии методике [14]. Показа-

тели характеризующие сыпучесть рассчитывали в г/с по времени истечения 50 г навески порошка через воронку и по формуле:

$$V_c = 4m / \pi d^2 \gamma t,$$

где V_c — сыпучесть, см/с; m — масса навески, г; d — диаметр стебля воронки, см; γ — насыпная масса, г/см³; t — время истечения всей навески, с. Сыпучесть характеризуется также коэффициентом сыпучести, который рассчитывается по формуле:

$$K = t \cdot r^n / m,$$

где t — среднее время истечения порошка, с; r — радиус выпускного отверстия воронки, мм; m — масса навески, г; n — показатель степени, равный 2,58. Уменьшение сыпучести ведет к возрастанию коэффициента сыпучести. Результаты определений представлены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, сыпучесть лабораторных образцов субстанции ИНГГ значительно превышала таковую опытно-промышленных образцов. Причем, с увеличением температуры заключительного этапа кристаллизации, сыпучесть образцов порошка возрастала, достигая максимального значения для лабораторных серий, полученных при 17÷20 °С (табл. 4). Показатели сыпучести опытно-промышленных серий отличались значительным разбросом значений, что характеризовало нестабильность реологических свойств субстанции.

Угол естественного откоса является комплексной характеристикой порошка, зависящей от многих параметров, в том числе от плотности материала, формы и поверхности частиц, влажности и дисперсности порошка, его насыпной массы и др. Наличие угла естественного откоса, в общем случае, связано с появлением между частицами порошка сил внутреннего трения и когезии. Как правило, с уменьшением размера частиц угол откоса увеличивается. Его значения могут меняться в широких пределах и являются показателем, определяющим потенциальную текучесть сыпучего материала [9].

Как видно из данных табл. 4, угол естественного откоса лабораторных образцов субстанции ИНГГ составлял 40÷45° за исключением серии Л-56 (35°), где процесс кристаллизации на последнем этапе длился 90 часов при температуре 20 °С, а опытно-промышленных образцов — 45÷50°. Этот показатель характеризовал сыпучесть образцов субстанции ИНГГ как недостаточную.

Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о необходимости строго соблюдения режима кристаллизации ИНГГ и предпочтительности использования на завершающем этапе мягких

температурных условий ($17 \div 20$ °С), позволяющих получать субстанцию с улучшенными физико-химическими и технологическими свойствами.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлены оптимальные условия режима кристаллизации ИНГГ из водно-этанольного маточного раствора, заключающиеся в проведении процесса на завершающем этапе при температуре $17 \div 20$ °С в течении 70—90 часов, обеспечивающие технологичность процесса выделения и выход целевого продукта до 80%. Изучено влияние различных режимов кристаллизации ИНГГ на физико-химические и технологические свойства субстанции. Показано, что при оптимальных условиях кристаллизации образуется субстанция с более высокими показателями с точки зрения использования ее в производстве твердых лекарственных форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.С. 1112742 СССР. 1-Изоникотиноил-2-глюкозилгидразоны, обладающие противотуберкулезной активностью / В.А. Лапенко, А.И. Сливкин, Г.Г. Сироткина и др. — Оpubл. 08.05.1984.
2. Туберкулез : патогенез, защита, контроль // Под ред. Б.Г. Блум. — Стратегия разработки новых препаратов / Д.Б. Юнг. — М.: Медицина, 2002. — С. 606—611.
3. *Приймак А.А.* Доклиническое исследование токсикологических свойств альдозона / А.А. Приймак, Г.Б. Соколова, А.М. Белькинд и др. // Проблемы туберкулеза. — 1987. — №1. — С. 53—57.
4. Экспериментальная и клиническая фармакология противотуберкулезных препаратов : Сб. науч. Трудов // Под ред. А.А. Примака и др. — М., 1992. — С. 7—122.
5. *Тенцова А.И.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств / А.И. Тенцова, И. С. Ажгихин. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
6. Пат. 2279428 Россия. МПК С 07 Н 5/04. Способ получения 1-изоникотиноил-2-Д-глюкозилгидразона, обладающего противотуберкулезной активностью / А.А. Арзамасцев, А.И. Сливкин, Г.Г. Сироткина и др. — Оpubл. 10.07.2006, Бюл. №19.
7. *Кольман-Иванов Э.Э.* Таблетирование в фармацевтической промышленности / Э.Э. Кольман-Иванов. — М. : Химия. — 1976. — С. 8—17.
8. Государственная фармакопея СССР/МЗ РФ. — 11-ое изд. — М. : Медицина, 1987, вып. 1. — 336 с.; 1990, вып. 2. — 400 с.
9. *Езерский М.Л.* Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. II. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Хим.-фарм. журн. — 1977. — №8. — С. 98—114.
10. *Искрицкий Г.В.* Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г.В. Искрицкий, Н.А. Бугрим, Р.М. Сафиуллин // Фармация. — 1977. — №5. — С. 16—19.
11. *Сироткина Г.Г.* Термический анализ альдозана / Г.Г. Сироткина, В.Ф. Селемебнев, Д.Л. Котова и др. // Хим.-фарм. журн. — 1996. — №3. — С.63—64.
12. *Муравьев И.А.* Технология лекарств / И.А. Муравьев. — М.: Медицина, 1980. — Т.1. — С. 337—343.
13. *Чуешов В.И.* Промышленная технология лекарств / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова и др. // Под ред. В.И. Чуешова. — Харьков : МТК-Книга, 2002. — Т. 2. — С. 321—323.
14. Технология лекарственных форм / Под ред. Т.С. Кондратьевой. — М.: Медицина, 1991. — Т. 2. — С. 167—169.