

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химическая технология органических веществ

(направленность (профиль)/специализация)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «Разработка технологии лекарственного препарата на основе
иодида калия»

Студент

А. Ф. Таскаева

(И.О.Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

Т.М. Гребенкина

(И.О.Фамилия)

(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

«__» _____ 2019 г.

Тольятти 2019

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа 41 с., 10 рисунков, 8 таблиц, использовано 25 источников, в том числе 5 на иностранном языке, 2 листа графического материала.

ЙОД, ИОДИД КАЛИЯ, КРАХМАЛ, КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ, ГЛЮКОЗА, ХЛОРИД НАТРИЯ, ВОДА

Объектом исследования является, химический препарат на основе иодида калия.

Цель работы – является разработка технологии получения лекарственного препарата на основе йодида калия.

Графическая часть выполнена на 1 листе и включает плакат с материальным балансом и тепловым балансов.

В теоретической части рассмотрены физико-химические основы получения иодида калия. Проведён патентный поиск. Предложен состав лекарственного препарата и разработана технологическая схема его получения. Произведен выбор основного оборудования предлагаемой технологической схемы. Проведены расчеты материальных и тепловых балансов.

Выпускная квалификационная работа выполнена в текстовом редакторе Microsoft Word 7.0 и представлена на электронном носителе.

ANNOTATION

Final qualifying work 41 p., 10 figures, 8 tables, 25 sources were used, including 5 in a foreign language, 2 sheets of graphic material.

IODINE, POTASSIUM IODIDE, STARCH, ASCORBIC ACID,
GLUCOSE, SODIUM CHLORIDE, WATER

The object of the study is a chemical preparation based on potassium iodide.

The purpose of the work is to develop a technology for obtaining a drug based on potassium iodide.

The graphic part is made on 1 sheet and includes a poster with a material balance and heat balances.

In the theoretical part, the physicochemical principles of the production of potassium iodide are considered. Conducted a patent search. The composition of the medicinal product was proposed and the technological scheme for its preparation was developed. The selection of the main equipment of the proposed technological scheme. The calculations of material and heat balances.

Graduation qualification work performed in a text editor Microsoft Word 7.0 and presented on electronic media.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	4
1.1 Анализ данных о йододефиците населения Самарской области.....	4
1.1.1 Общие сведения.....	4
1.1.2 Зависимость степени йододефицита от антропогенного воздействия.....	6
1.2 Йодид калия как основа лекарственного средства.....	9
1.2.1 Технологии получения йодида калия.....	10
1.2.2 Патентный поиск.....	14
2 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	18
2.1 Выбор лекарственного средства для промышленной реализации.....	18
2.2 Разработка технологической схемы процесса.....	20
2.2.1 Стадия измельчения йода.....	20
2.2.2 Процесс приготовления йод-йодидового раствора.....	24
2.2.3 Приготовление водной суспензии крахмала.....	25
2.2.4 Приготовление водного раствора аскорбиновой кислоты и глюкозы...	25
2.2.5 Стадия получения лекарственного препарата.....	26
2.3 Характеристика сырья процесса.....	26
3 РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ.....	28
3.1 Материальный баланс.....	28
3.2 Тепловой баланс аппарата.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	34
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	38

ВВЕДЕНИЕ

Российская Федерация относится к странам с доказанным природным дефицитом йода. Как показывают исследования состояния здоровья населения России, наблюдается тенденция к ухудшению обеспеченности йодом в течение последнего десятилетия. Причиной этого является нарушение структуры питания, ухудшение экологической ситуации, увеличение радиационного фона, потребление воды и продуктов, содержащих хлор, активное и пассивное курение.

Вследствие этого профилактика и лечение заболеваний, связанных с дефицитом йода (ЙД), требуют использования в питании населения йодированной соли и назначения лекарственных препаратов йодида калия.

Широко известно, что применение этих средств зарекомендовало себя в качестве эффективного метода профилактики и лечения йододефицитных заболеваний.

Целью бакалаврской работы является разработка технологии получения лекарственного препарата на основе йодида калия.

В связи с целью в работе поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать данные о йододефиците в Самарской области и оценить влияние антропогенных факторов на состояние йододефицита в области;
2. Рассмотреть возможности применения йодида калия в качестве лекарственного препарата, привести способы его промышленного получения;
3. Выбрать состав лекарственного средства на основе йодида калия и разработать технологию его получения;
4. Произвести технологические расчеты.

1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1.1 Анализ данных о йододефиците населения Самарской области

1.1.1 Общие сведения

Самарская область относится к регионам с умеренным йододефицитом (ЙД). Однако, в ходе мониторинга выявлены города и районы области, в которых на протяжении многих лет сохраняется тяжелый ЙД: г. Жигулевск, Сызранский и Иса克林ский районы. Сам по себе ЙД не является прямой причиной болезненных состояний, но постоянная нехватка йода может привести к тяжелым последствиям. Актуальность борьбы с ЙД подтверждается нижеследующими аргументами. По данным мировой статистики, дефицит йода в питании является самой распространенной причиной поражения головного мозга и нарушения интеллектуального развития у детей. При этом ЙД является практически единственным фактором, влияние которого можно предупредить адекватными методами йодной профилактики (ЙП) [1].

Недостаточностью йода обуславливается широкий спектр йододефицитных заболеваний и расстройств (ЙДЗ). Среди них гипотиреоз, эндемический диффузный и узловой зоб, невынашивание беременности, умственная и физическая отсталость у детей, кретинизм, снижение резистентности организма к заболеваниям инфекционного происхождения. Причиной низкой иммунной реактивности являются, различные эндокринные заболевания и гормонодефицитные состояния [2]. Для Российской Федерации наиболее актуальными являются йододефицитные состояния у детей и подростков.

Уровень потребления йода определяет возможности организма по обеспечению реализации генетической программы интеллектуального и физического развития и его устойчивости к факторам внешней среды и болезням. Значимость проблемы ЙД усиливается еще и тем, что йод практически повсеместно находится в природе в крайне низком (следовом)

количестве и при отсутствии профилактических мероприятий дефицит йода становится стабильным компонентом биосферы, оказывающим неблагоприятное воздействие на состояние здоровья конкретных людей и нации в целом.

В Самарской области мониторинг ЙД ведется с 1999 г. С 2007 года начато внедрение групповой и индивидуальной йодной профилактики среди беременных женщин. В 2008 г. препараты йода включены в список медикаментов, получаемых женщинами бесплатно по родовым сертификатам. Выбор беременных женщин в качестве приоритетной группы для йодной профилактики очевиден. Беременные и кормящие имеют наибольший риск развития йододефицитных расстройств, так как потребность в йоде в этот период увеличивается в несколько раз [3].

В Самарской области г. Жигулевск, Сызранский и Исаклинский районы являются территориями со стабильно тяжелым ЙД. Кроме того, в разные промежутки времени ЙД наблюдается в г. Чапаевск, Богатовском, Большечерниговском, Борском, Похвистневском и Шенталинском районах.

Распределение районов Самарской области по ЙД представлено на рис. 1.

В г. Октябрьск, Большеглушицком, Большечерниговском, Челно-Вершинском районах показатели неонатальной гипертиреотропинемии (НГТ) свидетельствуют об отсутствии ЙД. Значительно улучшились показатели по ЙД в городах - Самара, Тольятти, Отрадный.

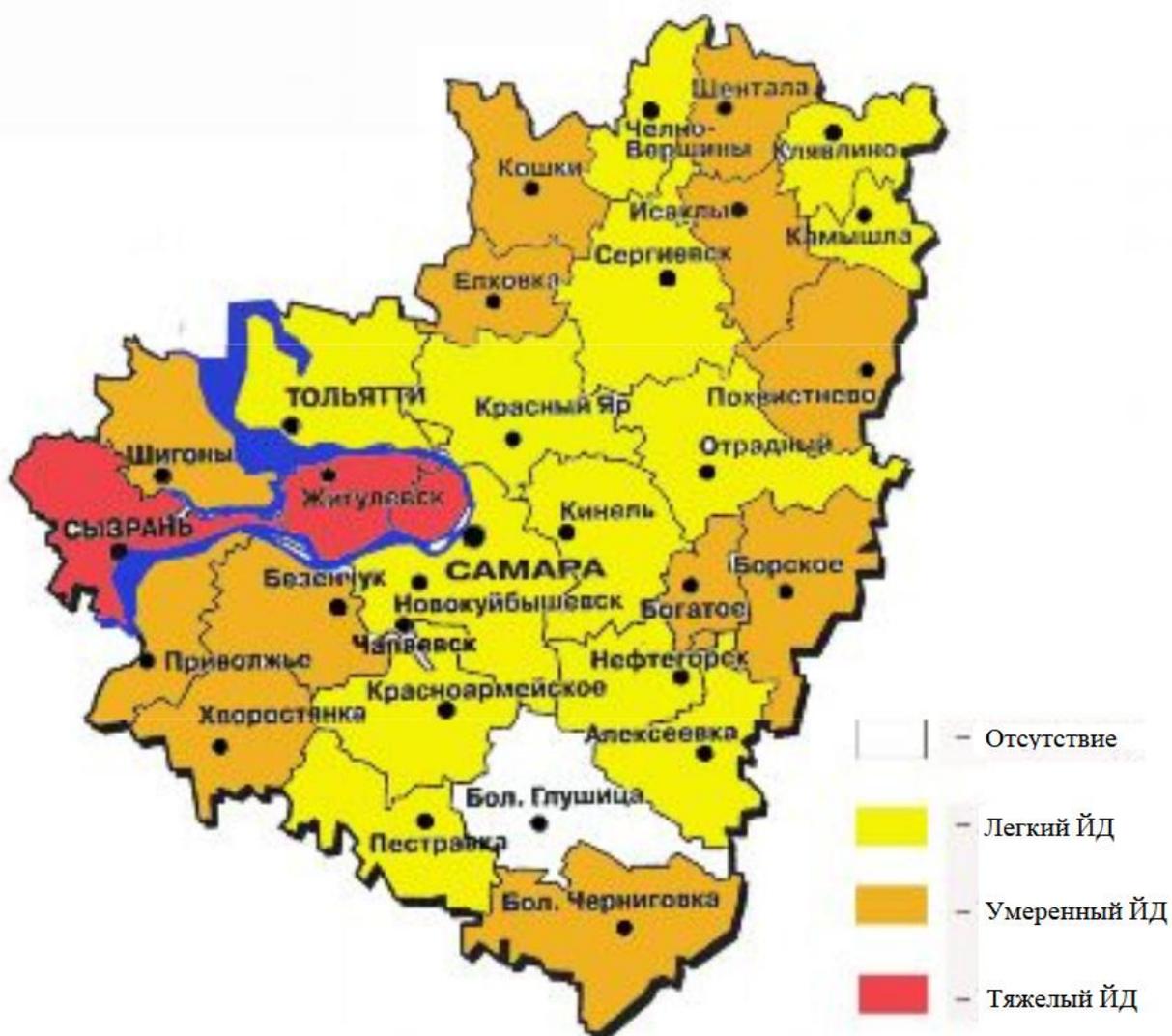


Рис. 1 – Состояние районов Самарской области по ЙД

Существуют определенные корреляционные зависимости между йододефицитом и загрязнениями водных ресурсов, атмосферы и почв. Чем в большей степени проявляются эти загрязнения, тем выше уровень НГТ в популяции и тем тяжелее степень ЙД [4, 5].

1.1.2 Зависимость степени йододефицита от антропогенного воздействия

Самарская область, в том числе город Тольятти, характеризуется высоким уровнем антропогенной нагрузки на окружающую среду. Действие основной этиологической причины формирования йододефицитных состояний – недостаток йода – может изменяться под влиянием ряда внешних факторов: качества питания, состава и свойств воды, пищевых и

непищевых ингибиторов, нарушающих работу щитовидной железы, что может привести к йодной недостаточности. Одна из основных причин развития ЙД неблагоприятные эколого-гигиенические условия проживания населения.

На рис. 3 представлена зависимость йододефицита от сброса сточных вод в поверхностные водные объекты. [4]

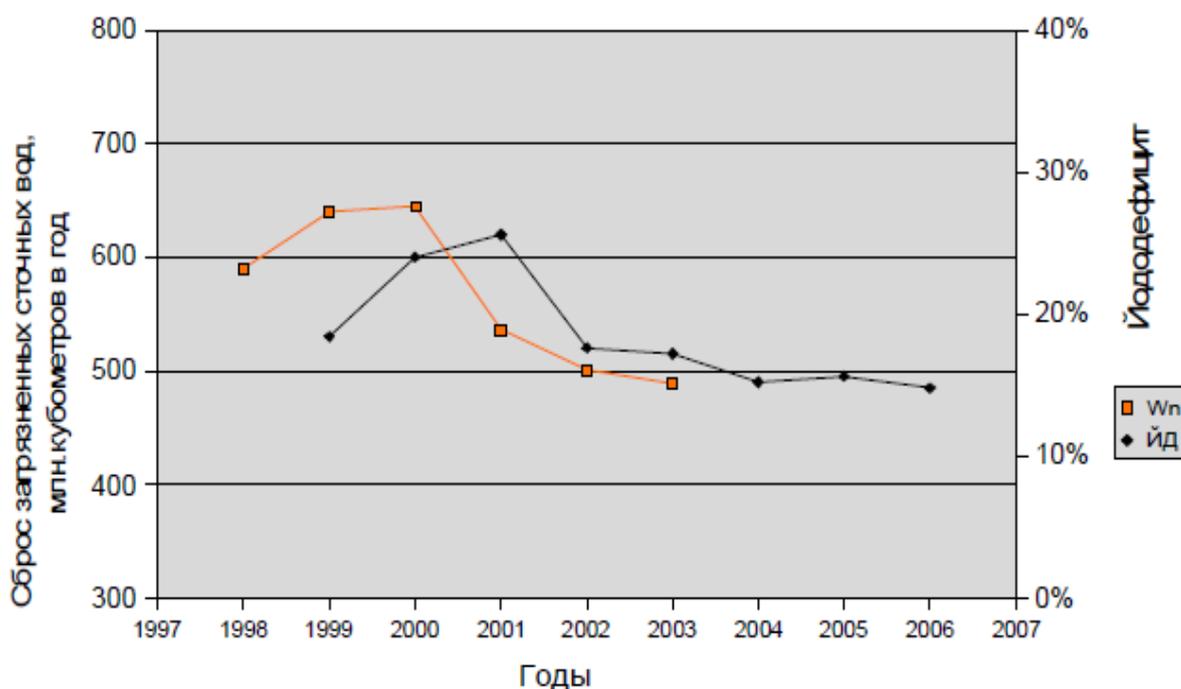


Рис. 3 – Зависимость йододефицита от фактора загрязнения сточных вод

Таким образом можно утверждать о существующей зависимости ЙД от уровня загрязненности поверхностных водных источников сточными водами.

Зависимость степени ЙД от выбросов загрязняющих веществ в атмосферу представлена на рис. 4, 5. [4]

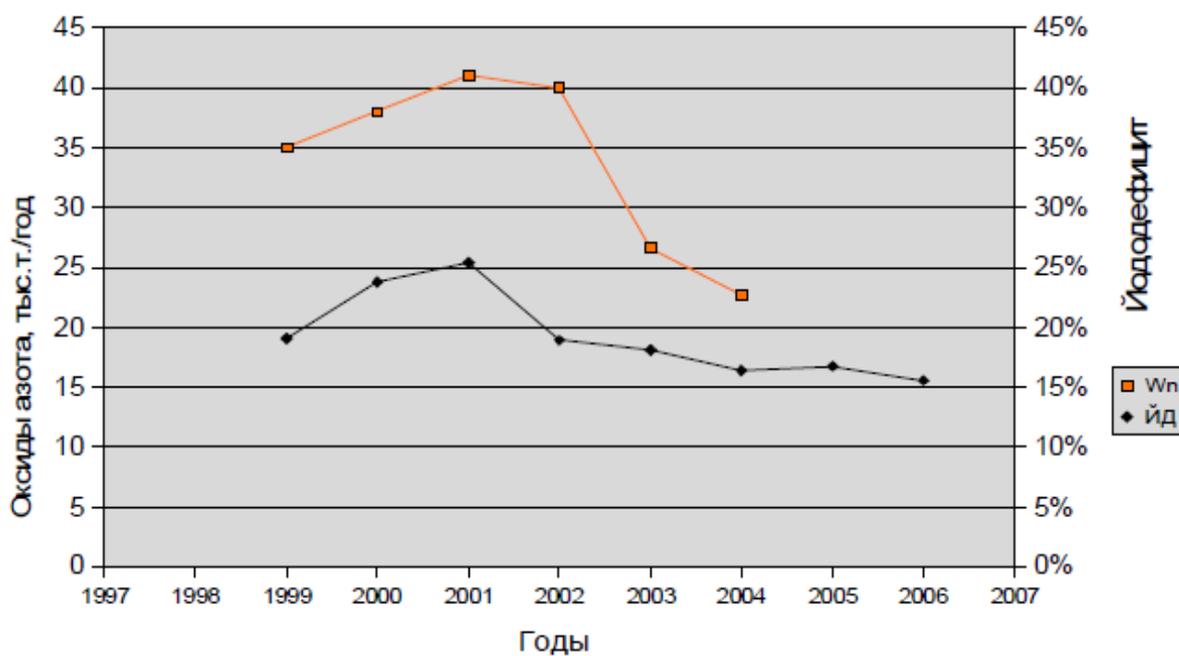


Рис. 4 – Сравнение динамики ЙД и выбросов оксидов азота

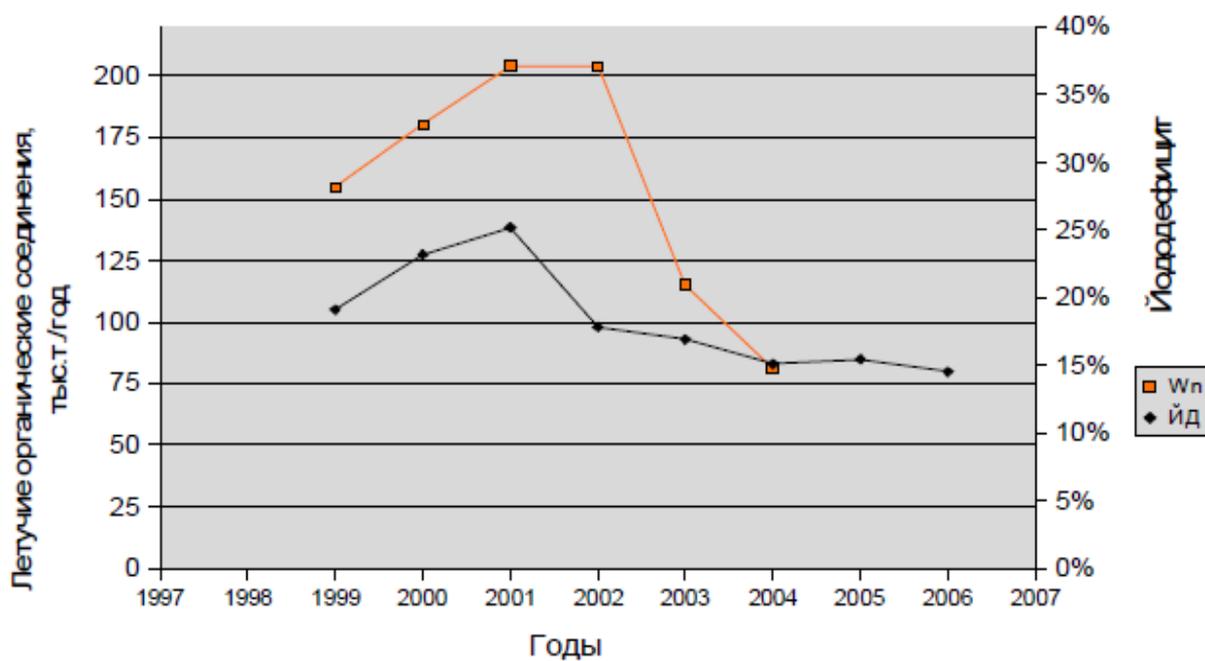


Рис. 5 – Сравнение динамики ЙД и выбросов легких органических соединений в атмосферу

Из приведенных данных следует, что загрязнение окружающей среды отрицательно сказывается на здоровье населения.

Тольятти относится к городам с повышенным загрязнением атмосферы. Следовательно, необходимо обеспечивать дополнительные меры по устранению йододефицита, особенно в группах риска [5].

1.2 Йодид калия как основа лекарственного средства

Йодид калия является основным действующим веществом препаратов для лечения и профилактики [6 - 8]:

- Йододефицитных состояний, в том числе эндемического зоба, кретинизма и других.
- Эндокринных заболеваний, главным образом патологий щитовидной железы: гипо - и гипертиреоза, тиреотоксического криза и других.
- Лучевой болезни.
- Заболеваний верхних дыхательных путей: бронхиальной астмы, актиномикоза, воспалительных процессов различного происхождения.
- В офтальмологии, ограниченно: катаракты, кровоизлияний в оболочку глаза, грибковых инвазий в конъюнктиву и роговицу.
- Сиалоаденита (воспаления слюнных желез) и ксеростомии.

Йодид калия быстро усваивается и выводится из организма. Препараты на его основе используются для лечения беременных женщин и новорожденных, детей и подростков, пожилых пациентов.

Йодид калия оказывает разностороннее и разнонаправленное действие. В первую очередь он восполняет дефицит йода и на определенном уровне регулирует выработку гормонов щитовидной железы. В зависимости от дозировки йодид калия может или восстанавливать ее работу до нормальной (при восполнении недостатка йода и в ряде других случаев) или, наоборот, блокировать (при переизбытке йода щитовидная железа замедляет выработку гормонов) [6-8].

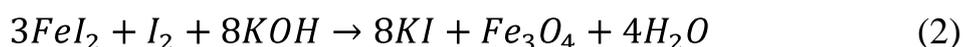
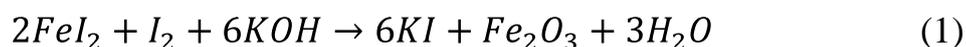
Кроме того, йодид калия стимулирует кашлевой рефлекс и является муколитиком (муколитики - лекарственные средства, которые разжижают

мокроту и облегчают её выведение из лёгких), за счет этих эффектов он может использоваться для лечения заболеваний дыхательных путей.

При приеме внутрь йодид калия за 1 - 2 часа всасывается слизистой оболочкой тонкого кишечника и равномерно распределяется во внутриклеточных пространствах. При превышении физиологической дозы вещество накапливается главным образом в щитовидной железе, в меньших количествах в слюнных и молочных железах. Выводится йодид калия почками [8].

1.2.1 Технологии получения йодистого калия

В процессе протекают следующие реакции:



Йодистое железо образуется при действии йода на железные стружки в водной среде:



Как видно из уравнений, при загрузке йода и йодистого железа в соотношении 1 : 2 получается шлам в виде Fe_2O_3 , а при соотношении 1 : 3 – в виде Fe_3O_4 , что дает некоторое преимущество; осадок Fe_3O_4 менее объемистый и легче отстаивается. Кроме того, при соотношении 1 : 3 восстановление йодата калия идет количественно. При добавлении поташа реакция проходит следующим образом:



Производство йодида калия по описываемому способу осуществляется в три стадии [9-10]:

1) Получение раствора йодистого железа

В стальной, выложенный диабазовыми плитками аппарат с мешалкой загружают чугунные или железные стружки, заливают водой и вносят йод-сырец. Через некоторое время начинается реакция, реакционная масса разогревается. Во избежание сильного повышения температуры и бурной

реакции массу периодически охлаждают, не допуская температуры выше 70°C. К концу реакции раствор обесцвечивается. Продолжительность процесса несколько часов.

2) Получение раствора йодида калия

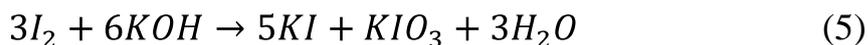
В чугунный котел с мешалкой загружают раствор едкого кали и технический йод, подогревают смесь острым паром, после растворения всего йода постепенно добавляют раствор йодистого железа и доводят реакцию до кислой реакции. Затем осаждают сульфаты раствором гидрата окиси бария. После этого раствор подщелачивают техническим поташом до щелочной реакции на фенолфталеин, а затем отстаивают от шлама в течение 3-5 ч. Раствор передают на фильтрование, а оставшийся шлам многократно промывают водой; промывные воды поступают в отделение фильтрации и упаривания.

3) Обработка раствора калия йодида

Раствор калия йодида (с дельным весом не выше 1,5 г/см³) проверяют на сульфаты и в случае их наличия подкисляют раствором йодистого железа до слабокислой, добавляют активированный уголь и гидрат окиси бария. После повторной проверки полноты осаждения раствор кипятят в течение 30-60 мин и после отстаивания фильтруют в вакуум-фильтре через двойной слой бумази. Чистый раствор передают в кристаллизаторы. По охлаждении раствора выпадают кристаллы калия йодида. Их передают на центрифугу, а маточники используют для получения йодоформа. Кристаллы калия йодида поступают на центрифугу, где их промывают холодной дистиллированной водой, помещают на противни из нержавеющей стали и сушат при температуре 100°C. Содержание основного вещества в препарате должно быть не менее 99,5 %.

Процесс воздействия йода на раствор едкого кали осуществляется в присутствии восстановителей, причем предпочтение отдают таким, которые в ходе реакции не образуют твердых побочных продуктов: муравьиная кислота, пероксид водорода, формальдегид и т.д.

Основная реакция процесса:



От применения аммиака воздерживаются из-за опасности образования взрывчатого йодида азота [9-10].

К раствору йода в иодиде калия при перемешивании и охлаждении прибавляют щелочной раствор пероксида водорода, имеющий температуру 8-10°C. Температуру реакционной массы поддерживают на уровне 20°C. В процессе синтезирования целевого продукта в реакционную массу неоднократно вводят новые порции раствора йода в иодиде калия и щелочной раствор пероксида водорода до достижения в реакционной массе содержания целевого продукта в количестве 550 кг/м³. Согласно известному способу, в процессе синтеза около 60 % образованного целевого продукта используют для образования исходного раствора йода в иодиде калия.

Реакционную массу с образованным йодидом калия далее очищают от примесей – солей магния, железа, сульфатов, для чего, используют очищенные от загрязнений железные стружки, гидроксид бария. Процесс проводится при нагреве реакционной массы до кипения, вследствие чего обеспечивается коагуляция гидроксида железа. Обработанную указанным образом реакционную массу фильтруют и концентрируют, для чего подвергают ее частичному упариванию под вакуумом 0,06-0,08 мПа/см³ при температуре 100-120°C. Далее снова фильтруют и подвергают полному упариванию при температуре 80-90°C до насыщения реакционной массы по содержанию йодида калия. Реакционную массу охлаждают до выпадения в осадок кристаллов целевого продукта. Образовавшиеся кристаллы йодида калия отделяют от маточного раствора и сушат при 160-170°C во взвешенном слое до влажности 20 %.

При употреблении муравьиной кислоты в качестве восстановителя предварительно при хорошем перемешивании и охлаждении до 50-60°C йод растворяют в 40-50 %-ом растворе гидроксида калия и к полученной иодид-йодатной смеси добавляют муравьиную кислоту при 60-70°C. К концу ее

подачи в растворе остается 5-7 г/л йода, 3-4 г/л йодата калия и следы муравьиной кислоты.

Раствор очищают от других примесей путем нагрева до температуры кипения с очищенными от загрязнений железными стружками с целью коагулирования гидроксида железа. Удаление сульфат-ионов осуществляется осаждением гидроксидом бария. Далее раствор фильтруют и упаривают при разрежении 0,06-0,08 МПа/см³ и температуре 100-120°С. Отделяют остаток маточника на центрифуге и сушат в аппарате взвешенного слоя при 160-170°С.

Другой метод включает поглощение йода гидроксидом калия с образованием йодида и йодата калия (KIO₃). Взаимодействие реагентов описывается уравнением (5). KIO₃ осаждается и далее перерабатывается как побочный продукт. Раствор йодида выпаривают досуха и расплавляют при нагревании (около 600°С) для разложения остаточных йодатов и любых органических веществ. Слитый йодид повторно растворяют в воде и обрабатывают небольшими количествами карбоната бария, карбоната калия, сероводорода, йодида железа и диоксида углерода для корректировки pH и осаждения следовых примесей. Раствор фильтруют во второй резервуар для обработки, с регулировкой pH. Если необходимо, повторно фильтруют и направляют в серию кристаллизаторов, нагретых паром. Суспензию, выходящую из кристаллизаторов, центрифугируют, а кристаллы KI сушат, просеивают и упаковывают. Маточный раствор из центрифуги рециркулируется в резервуар для первоначальной очистки [11].

Существует метод получения йодида калия, разработанный институтом реактивов (ИРЕА), исключаящий получение шлама (F₃O₄·H₂O, F₃O₄·H₂O). Метод заключается во взаимодействии щелочного раствора едкого кали с раствором йода и калий йода в присутствии перекиси водорода.

Имеется информация об интересном способе, заключающемся в проведении в реакции обмена. Основная реакция процесса:

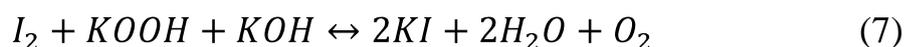
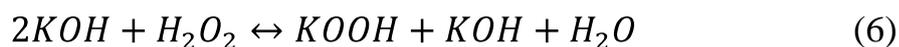


Данная реакция протекает с выходом 98 % так как образуется хлористый водород, который удаляется в виде низкокипящего азеотропа с водой [12].

1.2.2 Патентный поиск

Способ получения иодида калия (KJ), заявленный в патенте [13], основан на перекисном методе и позволяет образовывать реакцию массу, содержащую целевой продукт, и не содержащую йодаты.

Заявляемый способ получения иодида калия включает химическое взаимодействие водной суспензии йода с гидроперекисью калия (KOOH), при этом образование в реакционной массе целевого продукта осуществляется по следующей химической схеме:



Далее следуют стадии:

- 1) удаление из реакционной массы растворенных примесей.
- 2) упаривание реакционной массы, обеспечивающее кристаллизацию целевого продукта в реакционной массе.

В качестве исходного йодсодержащего реагента используют водную суспензию йода, химическое взаимодействие которой с гидроперекисью калия осуществляют до достижения концентрации ионов йода 400-600 г/л.

Упаривание реакционной массы осуществляют в две стадии, на первой из которых упариванию подвергается непосредственно реакционная масса, образовавшаяся при указанном химическом взаимодействии. Первичное упаривание проводится до достижения концентрации ионов йода, равной 900-950 г/л. При этом выделяются растворенные примеси.

Вторую стадию упаривания реакционной массы осуществляют до достижения в ней концентрации ионов йода 2000-2500 г/л.

Высушенный продукт содержит йодид калия не менее 99,5 %, сульфаты - менее 0,01 мас.%, тяжелые металлы – менее 0,001 мас.%, железо - менее 0,001 мас.%, мышьяк - менее 0,0001 мас.%.

Известен способ получения йодида и йодата натрия, включающий взаимодействие йода с гидроксидом натрия, охлаждение реакционной смеси. Путем фильтрования от маточного раствора, который содержит иодид натрия и примеси йодата натрия отделяют твердую фазу, которая содержит йодат натрия и примеси йодида натрия. Далее после предварительного подкисления этого раствора серной кислотой восстанавливают йодат натрия, содержащийся в маточном растворе, сульфитом натрия для дополнительного восстановления йода. Сульфаты осаждают гидроксидом бария, раствор фильтруют от шлама, упаривают, кристаллизуют и сушат полученный йодид натрия. Маточный раствор после кристаллизации йодида натрия подают на стадию упаривания.

Твердую фазу, содержащую йодат натрия с примесями йодида натрия, промывают водой при массовом соотношении твердая фаза: жидкость, равном 1,8 - 3,4, при температуре 15-40°C, отжимают на фильтре, подвергают перекристаллизации и сушке. Отделяют полученный раствор, подают на стадию взаимодействия йода с гидроксидом натрия.

Основными недостатками известного способа является его многостадийность. Так получение йодата натрия связано с использованием громоздкого тоннажного оборудования, применяемого на стадиях промывки и отжимки. Кроме того, получение йодида натрия проводят с использованием серной кислоты, что приводит к загрязнению продукта сульфатами.

Согласно способу, в реактор загружают раствор гидроксида калия и расплав йода с температурой 120-160°C с массовым расходом в расчете на 1 м³ реакционной смеси в пределах 200-1500 кг/ч при постоянном перемешивании. Полученную реакционную массу охлаждают до 20°C, разделяют на фильтре с получением кристаллов йодата калия и маточного

раствора калий йодида с примесью йодата и другие примеси. Йодат-сырец промывают на фильтре дистиллированной водой до концентрации 0,04 % по ионам йода, затем растворяют в дистиллированной воде, очищают от механических примесей фильтрованием, перекристаллизовывают, сушат. Промывки после промывки йодата присоединяют к маточному раствору, содержащему йодид калия с примесями. Маточный раствор обрабатывают муравьиной кислотой, а затем восстанавливают остаточные примеси йодата и йода металлическим железом. Далее полученный раствор йодида калия очищают от сульфат-иона обработкой раствором гидроксида бария при стехиометрическом соотношении реагентов, температуре 100°C, выдержке в течение 1,5 часов. Примеси тяжелых металлов и железа из раствора осаждают гидроксидом калия при pH 10,8. Раствор йодида калия фильтруют от шлама, упаривают, охлаждают, выкристаллизовывают йодид калия, отделяют на центрифуге и высушивают в сушилке кипящего слоя при 140°C. Получают калий йодид, соответствующий квалификации «ЧДА».

Основными недостатками известного способа получения йодида и йодата калия является многостадийность и длительность процесса. Так при выделении йодида калия необходимы дополнительные стадии очистки от сульфат-ионов, тяжелых металлов и железа, сопряженные с потерей йодида калия. Кроме того, очистка раствора при pH 10,8 не позволит без дополнительной нейтрализации получить калий йодид реактивных квалификаций («Ч», «ЧДА» и «ХЧ»), так как согласно ГОСТ 4232-74 5%-ный раствор калия йодистого марок «Ч» и «ЧДА» должен иметь pH 6-9, а марки «ХЧ» pH 6-8. При получении йодата калия (до достижения концентрации 0,04% по ионам йода) необходима многократная промывка йодат-сырца дистиллированной водой, сопряженная с потерями целевого продукта.

Способ, описанный в патенте [14], предлагает получение йодида и йодата калия, путем взаимодействия йода с раствором гидроксида калия при перемешивании реакционной массы. При этом образуются суспензии йодата-сырца с примесью в растворе йодида калия и йодида калия с примесью

йодата калия. Охлаждение реакционной массы, отделение осадка йодата-сырца, его очистка, восстановление муравьиной кислотой до йодида калия основной части примеси йодата калия и выделение целевых продуктов, отличаются тем, что очистку йодата-сырца от примеси йодида калия проводят электрохимическим окислением последнего до йодата калия. Довосстановление йодата калия и йода в растворе йодида калия осуществляют расчетным количеством гидразин-гидрата и при необходимости добавляют эквивалентные количества йода и гидразин-гидрата для снижения щелочности раствора.

Использование предлагаемого способа получения йодида и йодата калия позволит:

- упростить технологию получения йодата калия за счет замены многократной промывки йодата-сырца и последующей его перекристаллизации электрохимическим окислением примесного йодида калия до целевого продукта.

- упростить технологию и повысить эффективность получения йодида калия за счет использования гидразин-гидрата в процессе довосстановления остаточного йодата калия и йода до йодида калия, использование которого исключает образование нежелательных продуктов реакции, для очистки от которых требуются дополнительные технологические операции.

- увеличить производительность применяемого оборудования и снизить трудозатраты за счет очистки йодат-сырца от калия йодида с использованием электролиза вместо малопродуктивного оборудования, применяемого в известной технологии при его многократной промывке и перекристаллизации.

2 ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Выбор лекарственного средства для промышленной реализации

В качестве лекарственного препарата, проектирование промышленной технологии получения которого осуществляется в данной работе, предлагается состав, описанный в изобретении [15].

Лекарственный препарат «RS» представляет собой суспензию для перорального применения, обладающую антибактериальным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами.

Данный препарат включает в свой состав йод, йодид калия, крахмал, кислоту аскорбиновую, глюкозу, хлорид натрия и воду. Количественный состав препарата представлен в табл. 2.1.

Таблица 2.1 – Состав лекарственного препарата RS

Компонент	Содержание, % масс.
Йод	0,4 – 2,0
Йодид калия	0,8 – 4,0
Крахмал	10,0 – 40,0
Кислота аскорбиновая	0,4 – 2,0
Глюкоза	1,2 – 4,8
Хлорид натрия	0,3 – 1,8
Вода	Остальное

Установлено, что именно такое соотношение компонентов препарата обеспечивает формирование особой структуры, которая сохраняет окислительную способность йода для того, чтобы была возможность транспортировать эти частицы на большие расстояния. Таким образом происходит распространение йода по всему организму.

Указанный состав и определенные концентрации компонентов в водном растворе образуют йодно-полимерный комплекс, выполняющий роль матрицы и образующий ассоциаты, из которых выделяется активный

действующий агент - активная форма йода. В образовании матрицы и ассоциатов принимает участие крахмал и глюкоза, т.е. поли- и моносахара, имеющие различные по активности функциональные группы. Введение в состав лекарственного препарата йодида калия позволяет добиться образования физико-химической системы, главного действующего агента. В настоящее время хорошо известно, что углеводы являются обязательными компонентами бактериальных клеточных стенок, первыми вступающими в контакт с иммунной системой.

При настаивании крахмала с горячей водой зерна лишь разбухают, и только небольшая часть полисахаридов крахмала переходит в раствор. Коллоидный раствор крахмала готовят, размешивая в небольшом количестве воды, и выливают постепенно в кипящую воду при сильном перемешивании.

Согласно общепринятому в настоящее время мнению, образование комплекса амилоза-йод связано со спиральной конформацией цепи амилозы, в центре спирали которой образуется каналобразная полость размерами, достаточными для размещения молекул йода. Комплекс крахмал-йод образует гексагональные кристаллы. Обнаружено, что образование йодного комплекса не изменяет вязкости растворов амилозы [15].

При изучении структуры йодно-крахмального комплекса установлено, что это соединение включения с донорно-акцепторной связью и валентностью, определяющейся отношением одного атома йода к восьми мономерным звеньям полимера, с зарядом йодной компоненты равно нулю.

В присутствии крахмала молекулы J_2 распадаются с образованием сложных ионов JO_3^- , причем, в образовании йодкрахмального комплекса принимает участие только сложный анион J_3 , который исчезает из раствора. Сложный анион JO_3^- - напротив, остается в растворе, не входя в комплекс. Концентрация его резко повышается за счет расщепления J_2 .

В целом механизм взаимодействия йода с крахмалом можно описать следующим уравнением:



Способ приготовления лекарственного препарата «RS» включает в себя следующие операции:

1. Подготовка водного раствора кристаллического йода и йодида калия;
2. Подготовка водного раствора хлорида натрия и аскорбиновой кислота;
3. Приготовление водной суспензии крахмала;
4. Смешение всех растворов и доведение до требуемого объема дистиллированной водой.

2.2 Разработка технологической схемы процесса

Разработка технологической схемы основывается на данных, представленных в источниках [16-18].

Схема включает в себя следующие стадии:

1. Стадия измельчения и просеивание кристаллического йода;
2. Приготовление водного раствора йода и йодида калия;
3. Приготовление суспензии из крахмала;
4. Приготовление водного раствора аскорбиновой кислоты и глюкозы.
5. Стадия получения лекарственного препарата

Принципиальная схема процесса промышленного создания лекарственного препарата представлена на рис. 2.1.

Ниже описаны все стадии процесса.

2.2.1 Стадия измельчения йода

В качестве измельчителя для получения тонкого порошка йода с диаметром частиц 0,05 мм предлагаем использовать шаровую мельницу (рис. 2.2), принцип работы которой заключается в осуществлении ударного и истирающего действия.

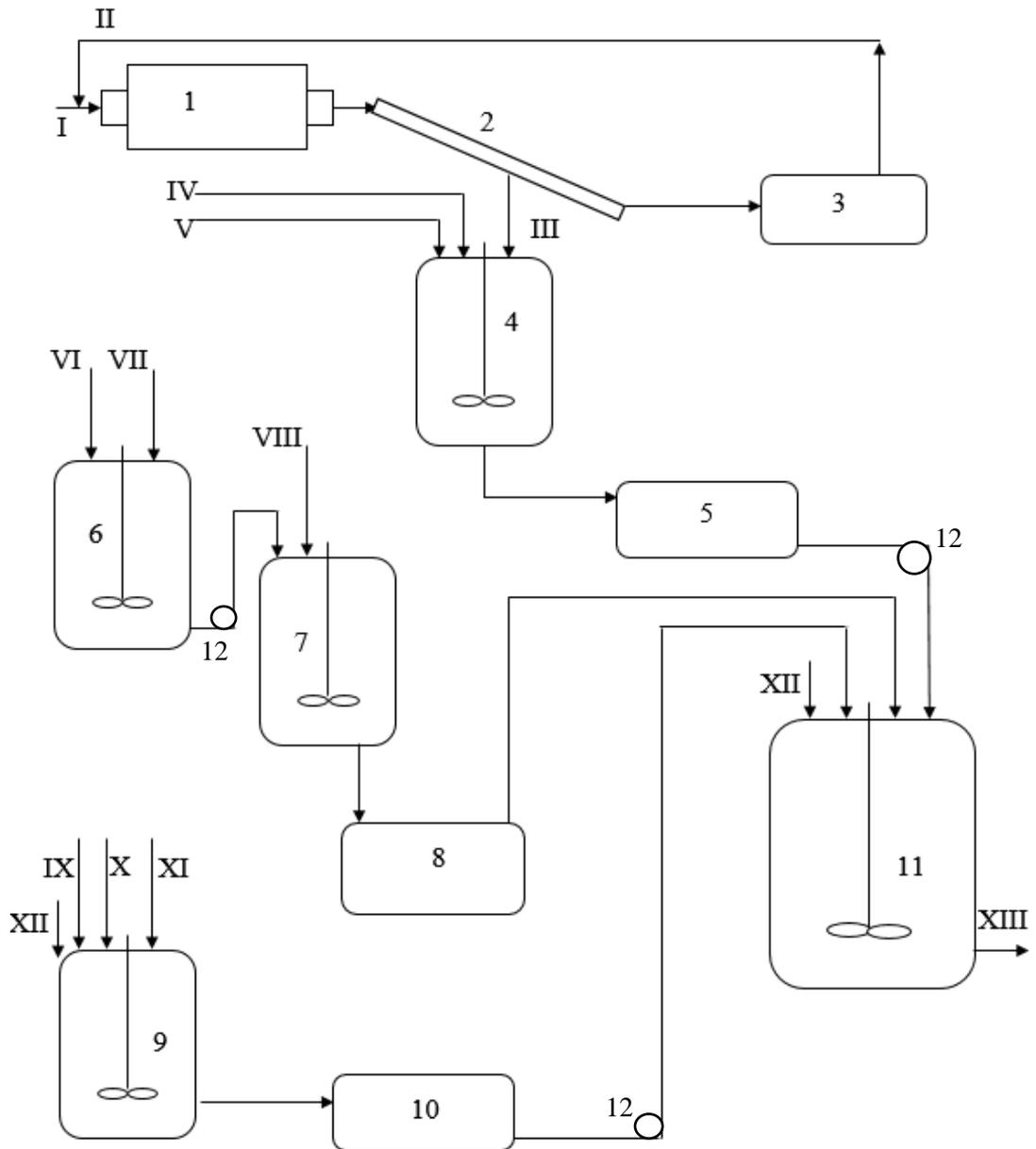


Рис. 2.1 – Принципиальная технологическая схема

Примечание: 1 – измельчитель; 2 – вибрационное сито; 3 – емкость для сбора крупных частиц йода; 4 – аппарат для приготовления водного раствора йода и йодида калия; 5 – емкость для готового йод-йодидового раствора; 6, 7 – аппараты для получения холодной и горячей суспензий крахмала; 8 – емкость для клейстера; 9 – аппарат для получения водного раствора глюкозы и аскорбиновой кислоты, 10 – емкость для раствора аскорбиновой кислоты и глюкозы, 11 – аппарат для получения лекарственного препарата, 12 – насосы.

Такой аппарат представляет собой барабан, в который загружаются исходное твердое вещество, а также дробящие тела, в качестве которых используются шары.

Исходный порошок кристаллического йода (I) загружается в барабан, который по завершению загрузки приводится во вращение. За счет действия на кристаллический йод центробежной силы и силы трения порошок и шары поднимаются на определенную высоту стенки барабана, прижимаясь к ней. Скорость вращения барабана подбирается таким образом, чтобы дробящие шары поднимались на максимальную высоту и падали в нижнюю часть аппарата, измельчая при этом кристаллы йода.

По достижении требуемой степени измельчения порошок йода выгружается из барабана мельницы на вибрационное сито. Применение сит необходимо для получения тонкого порошка йода с диаметром частиц, не превышающим 0,05 мм.

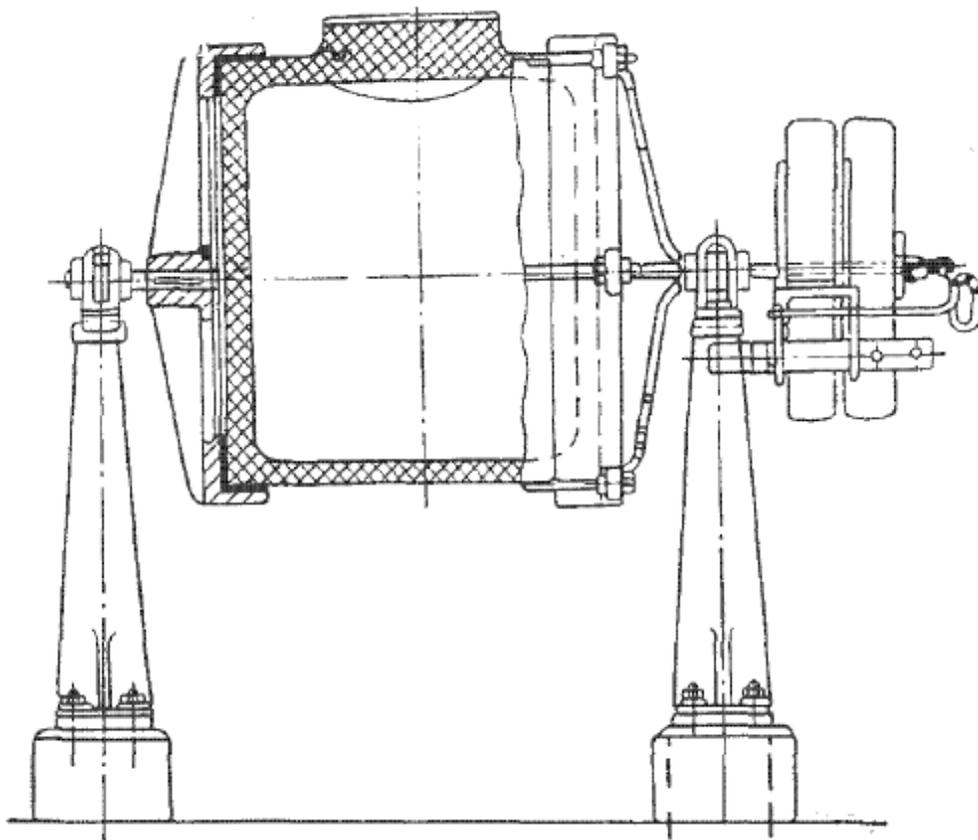


Рис. 2.2 – Шаровая мельница для приготовления тонкого порошка

Принцип работы вибрационного сита электромагнитного типа (рис. 2.3) основан на разделении смеси частиц различного размера за счет прохождения или удерживания их на поверхности ситовой ткани 3, приводящейся в возвратно-поступающие движения периодическим намагничиванием и размагничиванием якоря 2, прикрепленного к ситам. При пропускании тока электромагнит 1 притягивает якорь и вместе с ним сито. Это движение влечет за собой размыкание контактов 4. Обратное движение сито совершает при помощи пружин. Таким образом осуществляются колебания амплитудой до 3 мм и числом вибраций, превышающих 300. Применение вибрации при разделении порошка предупреждает забивание ситовых отверстий.

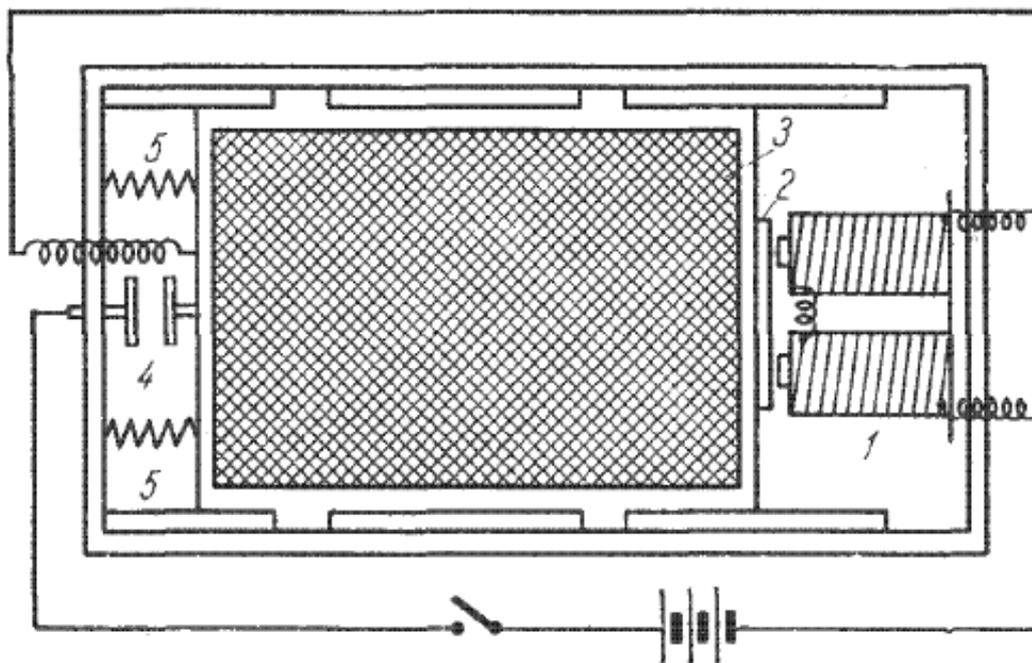


Рис. 2.3 – Вибрационное сито

Примечание: 1 – электромагнит; 2 – якорь; 3 – сито; 4 – контакты; 5 – пружины

После прохождения сита тонкий порошок йода (III) с диаметром частиц не более 0,05 мм направляется в аппарат приготовления йод-йодидового раствора. А порошок (II), характеризующийся большим размером частиц

кристаллического йода, выгружается в специальную емкость и возвращается в барабан мельницы.

2.2.2 Процесс приготовления йод-йодидового раствора

Йод малорастворим в воде, но хорошо растворяется в водном растворе йодида калия. При этом концентрация последнего в растворе с водой не должна быть менее 10 %.

Для приготовления водного раствора йода с йодидом калия предлагаем использовать аппарат с перемешивающим устройством, в качестве которого выступает рамная мешалка (рис. 2.4).

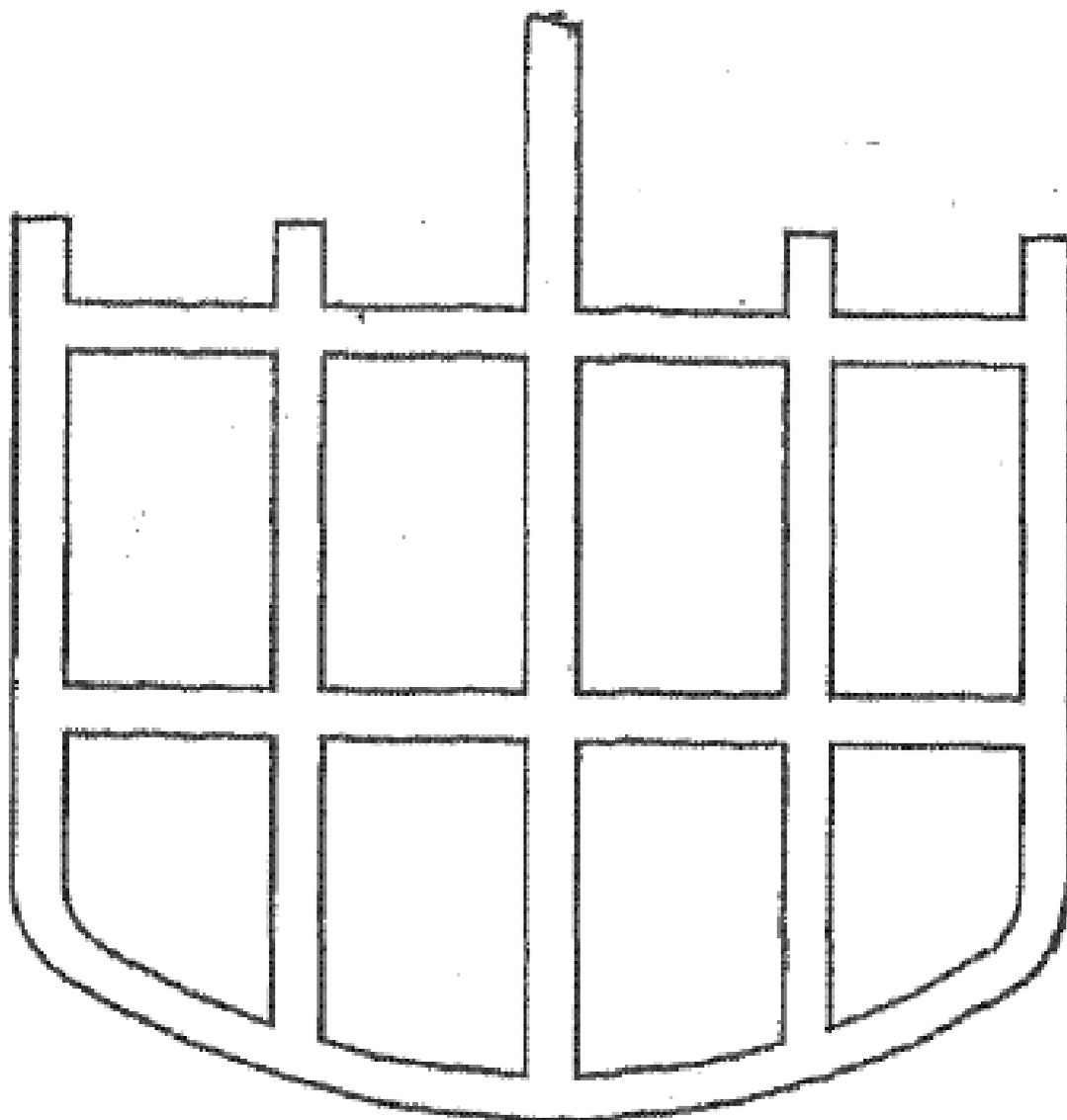


Рис. 2.4 – Рамная мешалка

В смеситель поступает тонкий порошок кристаллического йода (III), порошок йодида калия (IV) в соотношении 1-1,6 и вода (V), количество которой эквивалентно количеству, необходимому для приготовления 20 % раствора йодида калия.

По достижении полного растворения йода в растворе йодистого калия получившийся раствор сливается с аппарата в специальную емкость, откуда насосом подается на стадию приготовления лекарственной суспензии.

2.2.3 Приготовление водной суспензии крахмала

Данная стадия состоит из двух последовательных аппаратов, снабженных перемешивающим устройством.

В первом аппарате, снабженным турбинной мешалкой, происходит суспендирование крахмала (VI) в небольшом объеме холодной воды (VII), при этом суспензии не образуется. Массовое соотношение крахмал : вода поддерживается 1 : 1.

Образующаяся холодная суспензия перекачивается во второй аппарат насосом. В данный аппарат также заливается горячая вода (VIII) с температурой 98 - 100°C. Перемешивание осуществляется с помощью рамной мешалки. Количество горячей воды, подаваемой в аппарат, соответствует 3 кг на 1 кг исходного крахмала.

Выгрузка готовой суспензии осуществляется в емкость, из которой суспензия перемещается на стадию приготовления конечного продукта.

2.2.4 Приготовление водного раствора аскорбиновой кислоты и глюкозы

В аппарат с мешалкой загружаются глюкоза, аскорбиновая кислота, хлорид натрия и вода (IX, X, XI, XII) в массовом соотношении 2,0 : 1,0 : 0,9 : 8,0.

Перемешивание осуществляется с помощью турбинной мешалки.

Образующийся раствор сливается в специальную емкость, откуда насосом подается на стадию суспендирования лекарственного препарата.

2.2.5 Стадия получения лекарственного препарата

На данной стадии все полученные растворы сливаются в аппарат, снабженный мешалкой. Полученная смесь доводится (XII) до требуемого объема. Температура суспензии крахмала на входе составляет около 60 - 70°C; при этом остальные растворы подаются в аппарат с температурой окружающей среды. В качестве перемешивающего устройства выбираем рамную мешалку из-за ее способности перемешивать вязкие среды по всему объему, при этом защищая оборудование от налипания на внутренние стенки реакционной массы.

В результате готовый раствор (XIII) сливается в передвижную емкость и направляется на стадию формовки лекарственного препарата.

2.3 Характеристика сырья процесса

Кристаллический йод, используемый в процессе производства лекарственных препаратов, должен отвечать требованиям ГОСТ 4159-79. Требования к качеству йода представлены в табл. 2.2 [19].

Таблица 2.2 – Характеристики кристаллического йода

Показатель	Значение
Содержание йода, не менее % масс.	99,900
Содержание нелетучего остатка, не более % масс	0,010
Содержание хлоридов и бромидов, не более % масс.	0,005
Содержание сульфатов, не более % масс.	0,010

Йодистый калий должен отвечать требованиям ГОСТ 4232-74. Требования к качеству йодида калия представлены в табл. 2.3 [20].

Таблица 2.3 – Физико-химические характеристики йодистого кали

Показатель	Значение
Содержание йодистого кали, не менее % масс.	99,000
Содержание нерастворимых веществ, не более % масс	0,020
Содержание азота, не более % масс.	0,002
Содержание йодатов и йода, не более % масс.	0,005
Содержание сульфатов, не более % масс.	0,010
Содержание бромидов и хлоридов, не более % масс.	0,100
Содержание железа, не более % масс.	0,001
Содержание тяжелых металлов, не более % масс.	0,001
Содержание муравьиной кислоты, не более % масс.	0,001
pH раствора препарата с массовой долей 5%	6-9

3 РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Материальный баланс

Схема материальных потоков аппарата получения суспензии лекарственного препарата представлена на рис 3.1.

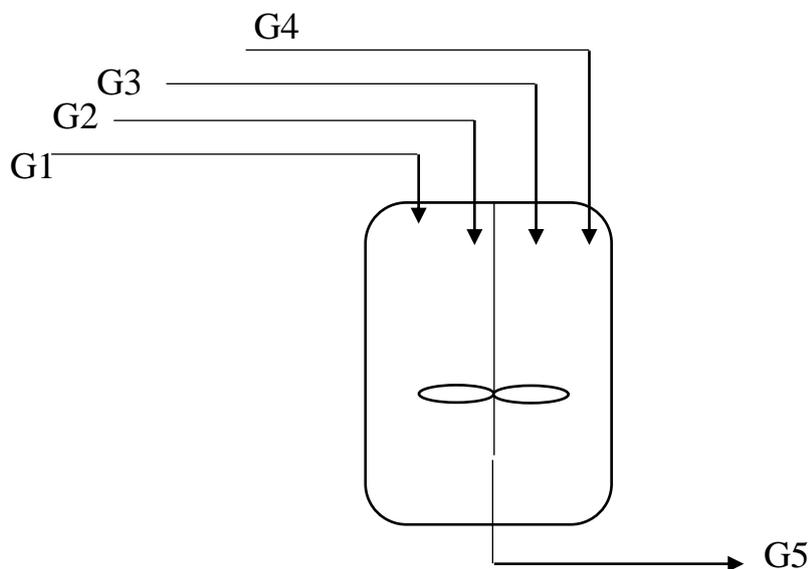


Рис. 3.1 – Схема материальных потоков стадии приготовления лекарственного препарата

Примечание: G_1 – йод-йодидовый раствор; G_2 – суспензия крахмала; G_3 – раствор аскорбиновой кислоты и глюкозы; G_4 – вода; G_5 – лекарственный препарат RS

Производительность предлагаем 210 кг/сут.

В связи с тем, что процесс осуществляется периодически, рассчитаем материальный баланс на одну загрузку. Фармацевтические реакторы обычно соответствуют рабочему объему, равному 100 л. Принимаем число загрузок в сутки $n=3$.

Тогда производительность аппарата за одну загрузку равна:

$$П_1 = \frac{210}{3} = 70 \text{ кг}$$

Состав лекарственного препарата на выходе из реактора представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Состав лекарственного препарата

Компонент	Содержание, % масс.
Йод	1,0
Йодид калия	1,6
Крахмал	15,0
Хлорид натрия	0,9
Глюкоза	2,0
Аскорбиновая кислота	1,0
Вода	78,5

Рассчитаем количество каждого компонента в составе препарата. Для этого будем использовать следующие формулы:

- масса компонента:

$$M_i = \frac{W_i \cdot M_{G5}}{100\%}, \text{ где:}$$

W_i – массовая доля i -го компонента, % масс;

m_{G5} – масса потока G_5 , кг.

- количество вещества компонента:

$$n_i = \frac{m_i}{\mu_i},$$

где μ_i – молярная масса компонента, кг/кмоль.

Данные по молярным массам компонентов препарата представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2 – Молярные массы компонентов

Компонент	μ_i , кг/кмоль
Йод	254
Йодид	166
Крахмал	162
Хлорид натрия	58
Глюкоза	180
Аскорбиновая кислота	176
Вода	18

Рассчитаем количество вещества каждого компонента в реакционной смеси:

- йод

$$m_{J_2} = \frac{1 \cdot 70}{100} = 0,70 \text{ кг}$$

$$n_{J_2} = \frac{0,7}{254} = 0,00276 \text{ кмоль}$$

- йодид калия

$$m_{KI} = \frac{1,6 \cdot 70}{100} = 1,12 \text{ кг}$$

$$n_{KI} = \frac{1,12}{166} = 0,00675 \text{ кмоль}$$

- крахмал

$$m_{C_6H_{10}O_5} = \frac{15 \cdot 70}{100} = 10,50 \text{ кг}$$

$$n_{C_6H_{10}O_5} = \frac{10,5}{162} = 0,00648 \text{ кмоль}$$

- хлорид натрия

$$m_{NaCl} = \frac{0,9 \cdot 70}{100} = 0,63 \text{ кг}$$

$$n_{NaCl} = \frac{0,63}{58} = 0,01090 \text{ кмоль}$$

- ГЛЮКОЗА

$$m_{C_6H_{12}O_6} = \frac{2 \cdot 70}{100} = 1,40 \text{ кг}$$

$$n_{C_6H_{12}O_6} = \frac{1,4}{180} = 0,00778 \text{ кмоль}$$

- аскорбиновая кислота

$$m_{C_6H_8O_6} = \frac{1 \cdot 70}{100} = 0,70 \text{ кг}$$

$$n_{C_6H_8O_6} = \frac{0,7}{176} = 0,00398 \text{ кмоль}$$

- ВОДА

$$m_{H_2O} = \frac{78,5 \cdot 70}{100} = 54,95 \text{ кг}$$

$$n_{H_2O} = \frac{54,95}{18} = 3,05300 \text{ кмоль}$$

Таким образом, количественный состав продукта можно представить данными таблицы 3.3.

Таблица 3.3 – Состав реакционной смеси за одну загрузку

Компонент	Масса, кг	Количество вещества, кмоль	Содержание, % мас
Йод	0,70	0,003	1,0
Йодид	1,12	0,007	1,6
Крахмал	10,50	0,065	15
Хлорид натрия	0,63	0,011	0,9
Глюкоза	1,40	0,008	2,0
Аскорбиновая кислота	0,70	0,004	1,0
Вода	54,95	3,053	78,5
Итого:	70,00	3,150	100

Рассчитаем состав исходных растворов:

- раствор йода и йодида калия

Количество воды в растворе соответствует количеству воды в 20% водном растворе йодида калия. Тогда:

$$m_{H_2O}^{G1} = \frac{m_{KI} \cdot 80\%}{20\%}$$

$$m_{H_2O}^{G1} = \frac{1,12 \cdot 80}{20} = 4,48 \text{ кг}$$

$$n_{H_2O}^{G1} = \frac{4,48}{18} = 0,249 \text{ кмоль}$$

- суспензия крахмала

Общее разбавление крахмала в процессе получения водной суспензии было четырехкратным. Т.е. количество воды, пошедшего на разбавление:

$$m_{H_2O}^{G2} = 4 \cdot M_{C_6H_{10}O_5}$$

$$m_{H_2O}^{G2} = 4 \cdot 10,5 = 42 \text{ кг}$$

$$n_{H_2O}^{G2} = \frac{42}{18} = 2,333 \text{ кмоль}$$

- раствор аскорбиновой кислоты

Соотношение аскорбиновая кислота: вода в растворе составляет 1 : 8.

Тогда:

$$m_{H_2O}^{G3} = 8 \cdot M_{C_6H_8O_6}$$

$$m_{H_2O}^{G3} = 8 \cdot 0,7 = 5,6 \text{ кг}$$

$$n_{H_2O}^{G3} = \frac{5,6}{18} = 0,311 \text{ кмоль}$$

Количество воды, которое необходимо добавить в аппарат получения суспензии препарата, рассчитывается по формуле:

$$m_{H_2O}^{G4} = m_{H_2O} - m_{H_2O}^{G1} - m_{H_2O}^{G2} - m_{H_2O}^{G3}$$

$$m_{H_2O}^{G4} = 54,95 - 4,48 - 42 - 5,6 = 2,87 \text{ кг}$$

$$n_{H_2O}^{G4} = \frac{2,87}{18} = 0,159 \text{ кмоль}$$

Материальный баланс одной загрузки представлен в табл. 3.4.

Таблица 3.4 – Материальный баланс одной загрузки аппарата

Поток	Приход			Поток	Расход		
	кг	кмоль	%		кг	кмоль	%
<i>Раствор йода и йодида калия</i>				<i>Лекарственный препарат Renaissance</i>			
Йод	0,70	0,003	11,11	Йод	0,70	0,003	1,00
Йодид	1,12	0,007	17,78	Йодид	1,12	0,007	1,60
Вода	4,48	0,249	71,11	Крахмал	10,50	0,065	15,00
<i>Суспензия крахмала</i>				Хлорид натрия	0,63	0,011	0,90
Крахмал	10,50	0,065	20,00	Глюкоза	1,40	0,008	2,00
Вода	42,00	2,333	80,00	Аскорбиновая кислота	0,70	0,004	1,00
<i>Раствор аскорбиновой кислоты</i>				Вода	54,95	3,053	78,50
Аскорбиновая кислота	0,70	0,004	8,40				
Глюкоза	1,40	0,008	16,81				
Натрия хлорид	0,63	0,011	7,56				
Вода	5,60	0,311	67,23				
<i>Добавочная вода</i>							
Вода	2,87	0,159	100,00				
ИТОГО:	70,00	3,150	100				

3.2 Тепловой баланс аппарата

Схема тепловых потоков аппарата представлена на рис. 3.2.

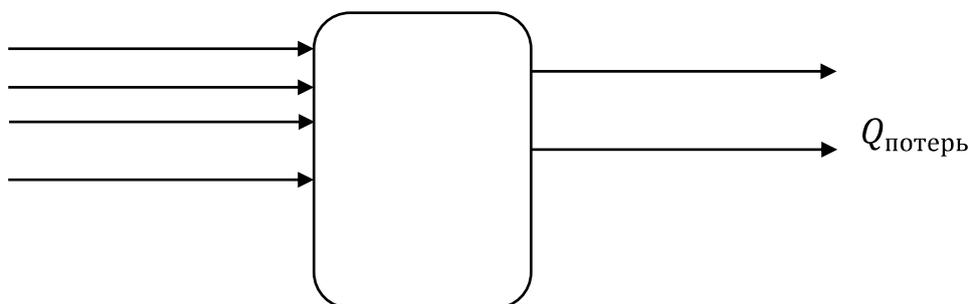


Рис. 3.2 – Схема тепловых потоков аппарата

Примечание: $Q_{G1}, Q_{G2}, Q_{G3}, Q_{G4}$ – физическое тепло входящих в смеситель потоков, Q_{G5} – физическое тепло продукта на выходе из реактора; $Q_{\text{потерь}}$ – потери тепла.

Общее уравнение теплового баланса аппарата:

$$Q_{G1} + Q_{G2} + Q_{G3} + Q_{G4} = Q_{G5} + Q_{\text{потерь}}$$

Для расчета физического тепла потоков используются формулы:

$$Q_i = n_i \cdot C_{pi} \cdot t$$

$$Q_i = M_i \cdot c_i \cdot t$$

где:

C_{pi}, c_i – удельная мольная и массовая теплоемкость соответственно, кДж/моль·К или кДж/кг·К;

t – температура потока.

Рассмотри поток G1:

$$Q_{G1} = Q_{J2} + Q_{KI} + Q_{H2O}$$

$$Q_{G1} = 0,003 \cdot 54,4 + 0,07 \cdot 52,7 + 0,249 \cdot 75,2 \cdot 25 = 481,42 \text{ кДж,}$$

где $C_{pi} = 54,4; 52,7; 75,2$ – мольные теплоемкости йода, йодида калия и воды при температуре 25°C, кДж/моль·град.

Поток G2:

$$Q_{G2} = Q_{C6H10O5} + Q_{H2O}$$

$$Q_{G2} = 1,28 \cdot 10,5 + 4,18 \cdot 42 \cdot 60 = 11340 \text{ кДж},$$

где $c_i = 1,28; 4,18$ кДж/кг·град – массовые теплоемкости крахмала и воды при температуре 60°C соответственно.

Поток G3:

$$Q_{G3} = Q_{NaCl} + Q_{C_6H_{12}O_6} + Q_{C_6H_8O_6} + Q_{H_2O}$$

$$Q_{G3} = 49,71 \cdot 0,011 + 2,512 \cdot 1,4 + 316,74 \cdot 0,315 = 2595,92 \text{ кДж},$$

где $C_{pi} = 49,71$ и $2,512$ кДж/моль·град – мольная теплоемкость хлорида натрия и глюкозы соответственно;

$C_{pi} = 316,74$ кДж/моль·град – теплоемкость водного раствора аскорбиновой кислоты концентрацией 0,714 моль/кг при температуре 25°C [21].

Поток G4:

$$Q_{G4} = Q_{H_2O}$$

$$Q_{G4} = 2,87 \cdot 4,18 \cdot 25 = 299,92 \text{ кДж}$$

Суммарный приход тепла:

$$Q_{\text{прих}} = 481,42 + 11340 + 2595,92 + 299,92 = 14717,26 \text{ кДж}$$

Потери тепла составляю от 1 до 4% [22]. Примем равными 2%. Тогда:

$$Q_{\text{потерь}} = 0,02 \cdot Q_{\text{прих}}$$

$$Q_{\text{потерь}} = 0,02 \cdot 14717,26 = 294,35 \text{ кДж}$$

Тогда, количество физического тепла, покидающее реактор с продуктом будет равно:

$$Q_{\text{расх}} = Q_{\text{прих}} - Q_{\text{потерь}}$$

$$Q_{\text{расх}} = 14717,26 - 294,35 = 14422,91 \text{ кДж}$$

Температура реакционной смеси на выходе из реактора:

$$t_{G5} = \frac{Q_{\text{расх}}}{C_{G5} \cdot n_{G5}}$$

$$t_{G5} = \frac{14422,91}{117 \cdot 3,15} = 39^\circ\text{C}$$

Тепловой баланс процесса представлен в табл. 3.6.

Таблица 3.6 – Тепловой баланс

Приход	кДж	%	Расход	кДж	%
Физическое тепло компонентов сырья	14717,26	100	Физическое тепло компонента продукта	14422,91	98,0
			Потери тепла	294,35	2,0
Итого:	14717,26	100	Итого:	14717,26	100

Расчётная часть осуществлялась по методикам, приведенным в источниках [23-25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен анализ литературных данных по йододефициту Самарской области, выделены основные районы со стабильно тяжелым йододефицитом. Изучено влияние антропогенных факторов на показатели йододефицита.

2. Приведено описание йодида калия с точки зрения его лекарственных свойств.

3. Рассмотрены основные способы получения йодида калия.

4. Предложен состав лекарственного препарата и разработана технологическая схема его получения.

5. Процесс получения препарата RS включает в себя следующие стадии: измельчение и просеивание кристаллического йода; приготовление водного раствора йода и йодида калия; приготовление суспензии из крахмала; приготовление водного раствора аскорбиновой кислоты и глюкозы; получение лекарственного препарата.

6. Произведен выбор основного оборудования предлагаемой технологической схемы.

7. Произведены расчёты материального и теплового балансов аппарата получения лекарственного препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска (пособие для врачей). М., 2004. 55 с.
2. Израэль Ю.А. Экология и контроль состояния природной среды. М.: Гидрометеоиздат, 1984. 560 с.
3. Краснова Т. Б., Розенберг Г.С. Экологический мониторинг йододефицита в самарской области и результаты йодопрофилактики/ Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии/ Самарская Лука. 2009. – Т. 18, № 1. – С. 143-150.
4. Краснова Т.Б. Оценка динамики йододефицита в Самарской области за период с 1999 по 2006 года и зависимость его от антропогенных факторов загрязнения окружающей среды/ Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2009. - Т. 11 №1. – С. 237-244.
5. Государственный доклад о состоянии окружающей среды Самарской области в 2004 году. Экологическая безопасность и устойчивое развитие Самарской области. Вып. 15. Самара, 2005.
6. R. O. Costa, P. M. Macedo, A. Carvalhal. Use of potassium iodide in Dermatology: updates on an old drug/An Bras Dermatol. 2013 May-Jun; 88(3): 396–402.
7. Cabezas C, Bustamante B, Holgado W, Begue RE. Treatment of cutaneous sporotrichosis with one daily dose of potassium iodide. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:352–354.
8. Miyachi Y, Niwa Y. Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen intermediates. *Br J Dermatol.* 1982;107:209–214.
9. Шейхет Ф.И. Материаловедение химикатов, красителей и моющих средств (учебник). Издательство «Легкая индустрия» 324 с.

10. Мойфис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтических препаратов. Изд. Медицина, 1980. - 390 с.
11. Ксензенко В. И., Стасиневич Д.С, Химия и технология брома, иода и их соединений: учебное пособие для вузов. 2-е изд. перераб. и доп. – М: Химия, 1995.
12. Technical Evaluation Report. Compiled by the Technical Services Branch for the USDA National Organic Program Potassium Iodide Handling /Processing January 10, 2011
13. Патент РФ № 2210532. Способ получения йодида калия/ Талановский В.Ф., Кривко И.П. 2003.
14. Патент РФ № 2305066. Способ получения йодата и йодида калия/ Хохлов В.А., Далингер Р.В./ ОАО "Троицкий йодный завод", 2007.
15. Международная заявка WO2012/158002A1. Лекарственный препарат «genessans», обладающий антибактериальным, противоязвенным и иммуномодулирующим действием/ Бегалиев Ш.С., Нугербекова К.М. – Всемирная организация интеллектуальной собственности, 2012.
16. Ищенко В.И. Промышленная технология лекарственных средств: уч. пособие/ Под ред И.А. Борисова. – Витебск: «Витебская областная типография», 2012.- 567 с.
17. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е, перераб. и доп. Т. I. – М.: Медицина, 1980, 704 с.
18. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е, перераб. и доп. Т. II. – М.: Медицина, 1980, 704 с.
19. ГОСТ 4159-79 Реактивы. Йод. Технические условия. – Москва: Изд-во стандартов, 2001.
20. ГОСТ 4232-74. Реактивы. Калий йодистый. Технические условия. - М.: Стандартиформ, 2006
21. The volumetric and thermochemical properties of L-ascorbic acid in water at 288.15, 298.15, and 308.15 K/ Andrew W. Hakin, , Susan A. M. Mudrack,

- and , Colin L. Beswick/ Canadian Journal of Chemistry, 1993, 71(7): 925-929
22. Гутник С. П., Сосонко В. Е., Гутман В. Д. Расчеты по технологии органического синтеза. Учебное пособие для техникумов. М. Химия. 1988 г. 272 с., ил.
23. Павлов К.Ф., Романков П.Г., Носков А.А. Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии. – Л: Химия, 1987. – 576 с.
24. Основные процессы и аппараты химической технологии. Пособие по проектированию. Под ред. Ю.И. Дытнерского М: Химия 1991. – 496 с.
25. Методические указания по курсовому проектированию/ ТГУ; Сост.: В. Е. Стацюк, И. В. Цветкова. Тольятти, 2006. 17с.